



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2019 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Оценка на здравни технологии при целеви терапии – специфични особености и методологични предизвикателства

Надя Велева

Факултет по Фармация, Медицински университет – Плевен

Резюме

Цел: Целта е да бъдат представени специфичните особености на оценката на здравни технологии (ОЗТ) при целеви терапии и да се обсъдят методологичните предизвикателства, свързани с приложението ѝ в България.

Материал и методи: Направено е аналитично изследване на базата на литературен обзор и контент анализ на методологични ръководства за ОЗТ и на нормативната база у нас. Анализирани са особеностите и предизвикателствата на ОЗТ при целеви терапии въз основа на характеристиките на субекта и обекта на анализа.

Резултати: Дефинирани са субекта и обекта на ОЗТ и видовете целеви терапии. Дискутирани са особеностите и предизвикателствата пред ОЗТ при целеви терапии. Отделно е специално внимание на въпроса за съпътстващите диагностични изследвания при целевите терапии.

Заклучение: Налице са съществени методологични особености на ОЗТ при целевите терапии, произтичащи от спецификата на обекта на анализа. Тези особености трябва да бъдат съблюдавани, както в процеса на изготвянето на докладите за ОЗТ, така и при вземането на здравнополитически решения, базирани на тези оценки.

Ключови думи: оценка на здравни технологии, целеви терапии, съпътстваща диагностика

Health technology assessment of targeted therapies – characteristics and challenges

Nadia Veleva

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract

Aim: To describe the specifics of health technology assessment (HTA) of targeted therapies and discuss important issues related to current research methods and application of HTA process in Bulgaria.

Material and Methods: Analytic study based on literature review and content analysis of HTA guidelines and Bulgarian HTA legislation were performed. Specifics of HTA of targeted therapies were analyzed through determining the characteristics of the object and the subject of analysis.

Results: Characteristics and types of targeted therapies were defined. Specific features and challenges of HTA of targeted therapies were discussed. The issue of companion diagnostic tests associated with targeted therapies was highlighted.

Conclusion: There are important methodological issues of HTA of targeted therapies determined by the object of analysis that should be taken into consideration both in the process of assessment and appraisal of targeted therapies in Bulgaria.

Keywords: health technology assessment, targeted therapies, companion tests

Кореспонденция:

Надя Велева

e-mail: veleva_nadia@yahoo.com

Correspondence:

Nadia Veleva

e-mail: veleva_nadia@yahoo.com

Въведение

По дефиниция оценката на здравни технологии (ОЗТ) е мултидисциплинарна дейност, която систематично оценява техническите характеристики, безопасността, клиничната ефикасност и ефективност, разходите, стойностната ефективност, организационните, социалните, правните и етичните последици от прилагането на лекарствени продукти в здравеопазването и се фокусира върху стойността – клинична и икономическа, като анализът е сравнителен спрямо съществуващата или най-добрата към момента алтернатива [1]. Всъщност понятието здравна технология има много по-широк смисъл и освен лекарствените продукти включва медицински устройства, апаратура, консумативи, медицински и хирургически процедури, системи за организация и управление и др. [2-4]. Всички те могат да бъдат предмет на ОЗТ.

Целта на ОЗТ е да предостави обективна и прозрачна информация като основа за вземане на обосновани политически решения за разпределяне на ограничените финансови ресурси за здравеопазване между различните алтернативи [2-4]. Тази цел е още по-релевантна по отношение на целевите терапии, които по правило са с изключително висока цена.

ОЗТ процесът е нов за България. Официалното му институционализиране става с обнародването на Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии. Съгласно Наредбата ОЗТ се извършва за лекарствените продукти, принадлежащи към ново международно непатентно наименование, което не е включено в съответното приложение на Позитивния лекарствен списък и при подготвяне на реимбурсният им статус [1]. Следователно процесът на ОЗТ у нас има ограничено приложение само по отношение на лекарствените продукти, включително целевите терапии.

Целева терапия или таргетна терапия е лечение, което е показало положителен ефект само при определени пациенти, идентифицирани с прогностичен маркер чрез съпътстващо диагностично изследване [2]. Поради своята същност целевите терапии са определяни още като „молекулярни целеви терапии“ или „прецизирани лекарствени продукти“. Счита се, че целевите терапии стоят в основата на персонализираната медицина, която се базира на концепцията, че установените генетични характеристики на един индивид могат да се използват за вземане на по-ефективно терапевтично решение [2,5].

Терапевтичният подход свързан с използването на прогностични маркери понякога е квалифициран като персонализирана медицина или индивидуализирана медицина. Според някои автори тази квалификация се счита за погрешна, тъй като подходът, включващ използването на прогностични маркери си остава популяционен и статистически, а не

индивидуален и всъщност представлява стратифицирана медицина или прецизирана медицина. При него само се рафинират изчисленията чрез фокусиране върху субпопулации от пациенти (оттам идва и терминът стратификация) и по този начин се получава средна оценка на ефекта от лечението в тези субпопулации (страти), а не оценка на терапевтичния ефект на индивидуално ниво [5].

Фокус на по-голямата част от целевите терапии са различните видове тумори като повечето целеви лекарствени терапии са или малки молекули или моноклонални антитела. Целевите терапии са създадени да блокират действието на специфични цели – обикновено протеин или ген, който взема директно или индиректно участие в растежа и напредването на тумора [6-7].

Лекарствените продукти с малки молекули обикновено се разработват за цели, които се намират вътре в клетката, защото такива агенти влизат в клетката сравнително лесно и взаимодействат с протеините в самите клетки. Моноклоналните антитела са сравнително големи и по принцип не могат да проникват в клетката, така че те се използват за цели, които са извън клетките или на повърхността на клетката. Те функционират на принципа на естествените антитела, които от своя страна са протеини, свързващи се с целевите протеини на повърхността на бактерии, вируси или туморни клетки, позволявайки на имунната система на тялото да локализира и унищожи навлизащите клетки [6-7].

Цел

Целта на настоящата статия е да бъдат представени специфичните особености на оценката на здравни технологии при целеви терапии и да се обсъдят методологичните предизвикателства, свързани с приложението ѝ в България.

Материал и методи

Направено е аналитично изследване на базата на литературен обзор и контент анализ на методологични ръководства за ОЗТ и на нормативната база у нас. Анализирани са особеностите и предизвикателствата на ОЗТ при целеви терапии въз основа на характеристиките на субекта и обекта на анализа.

Резултати

Специфичните особености на ОЗТ при целеви терапии се определят от характеристиките на субекта и обекта на анализа.

Субектите на ОЗТ включват от една страна специалистите, които са ангажирани с изготвянето на докладите за ОЗТ (assessment), а от друга експертите, извършващи оценка на представените от притежателите на разрешението за употреба доклади за оценка на конкретна

здравна технология, които трябва да дадат положително или отрицателно становище (appraisal) за заплащане на съответния лекарствен продукт с публични средства.

ОЗТ докладите се подготвят и оценяват от мултидисциплинарни екипи, включващи лекари, фармацевти, икономисти, статистици, юристи и други. Допълнително изискване при оценката на целеви терапии би трябвало да бъде включването в екипа на специалисти по медицинска генетика, молекулярна биология и патологоанатомия. Задължително условие за участието им в работната група е да бъдат квалифицирани специалисти в съответното професионално направление. Освен това обаче те трябва да притежават и специфични компетенции в областта на ОЗТ. Именно изискването за ОЗТ експертиза не винаги може да бъде удовлетворено поради факта, че ОЗТ е нова научна област за България, която набира популярност едва през последните 5-6 години. Наблюдава се недостиг на подготвени ОЗТ специалисти, както в оторизираните държавни органи, така и във фармацевтичната индустрия [8-9]. След институционализирането на ОЗТ процеса през 2015 г. възниква нарастващо търсене на обучение в областта на ОЗТ в България [10].

Изграждане на ОЗТ капацитет

Изграждането на ОЗТ капацитет в България е продължителен процес, с който са ангажирани всички заинтересовани страни, в т.ч. оторизираните държавни институции, висшите медицински училища, както и неправителствени организации с предмет на дейност в областта на образованието и здравеопазването [11-12].

Университетското обучение по ОЗТ стартира през 2014 г. в Медицински университет – Плевен при бакалаври и магистри по специалностите „Управление на здравните грижи“ и „Обществено здраве и здравен мениджмънт“, а впоследствие и за магистър-фармацевти. Медицински университет – София от 2015 г. предлага обучение по две дисциплини „Въведение в ОЗТ“ и „Принципи и методи на ОЗТ“ за студенти от специалностите „Управление на здравните

грижи“ и „Обществено здраве и здравен мениджмънт“. От 2017 г. в Медицински университет – Пловдив се провежда обучение по ОЗТ при магистри по медицина и здравен мениджмънт (таблица 1).

Към момента няма специализация по ОЗТ в рамките на Наредба № 1 от 22.01.2015 г. за придобиване на специалност в системата на здравеопазването. Не се предлагат и докторски програми по ОЗТ.

Съществуват възможности за кратки квалификационни курсове по ОЗТ, които се предлагат регулярно от Медицинските университети в София, Пловдив и Плевен по линия на следдипломното обучение. Подобни курсове се организират и от Националния център по обществено здраве и анализи, Центъра за анализи и ОЗТ към Института по редки болести в Пловдив, Българската асоциация за лекарствена информация и други, но те са спорадични и са по-тясно насочени към професионалистите в областта.

Основни предизвикателства при ОЗТ на целеви терапии

Методологичните проблеми, с които е свързана ОЗТ на целеви терапии произтичат преди всичко от обекта на анализа и могат да бъдат конкретизирани в следните два аспекта: липса на точни епидемиологични данни и липса на данни от реалната клинична практика.

Липса на точни епидемиологични данни

Това предизвикателство е особено изразено в България поради проблеми в мониторирането и регистрирането на заболяванията. Не са редки случаите, в които изобщо липсват локални епидемиологични данни. Това налага трансфериране на данни от други страни, което от своя страна значително увеличава несигурността на допусканията при анализа [13].

Друг съществен проблем, който не е специфичен само за България, е липсата на самостоятелен код по МКБ-10 за редките заболявания. В резултат на това те или не се кодират изобщо или се регистрират с некоректен код. Следователно епидемиологичните данни за тях са много условни при наличие на висока скрита заболяемост. Очаква се този проблем да намери адекватно решение в МКБ-11 [14].

Таблица 1. Университетско обучение по ОЗТ в България към декември 2018 г.

Медицински университет и година на въвеждане	Вид на програмата		
	Бакалавър и магистър по Управление на здравните грижи и Обществено здраве и здравен мениджмънт	Магистър по медицина	Магистър по фармация
МУ – Плевен от 2014 г.	ОЗТ	ОЗТ 2019 г. (проект)	ОЗТ 2016 г.
МУ – София от 2015 г.	Въведение в ОЗТ Принципи и методи на ОЗТ	-	-
МУ – Пловдив от 2017 г.	ОЗТ	ОЗТ	-
МУ – Варна	-	-	-

Липса на данни от реалната клинична практика

Едно от основните предизвикателства за ОЗТ при целевите терапии е липсата на достатъчно научни доказателства за медицинската ефективност, което се дължи на иновативния им характер и краткото време, през което те са прилагани в клиничната практика [15].

Мащабни проучвания на Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Администрацията по храните и лекарствата в САЩ (FDA) показват, че по-голямата част от целевите терапии са одобрявани без наличието на значителни данни за подобрения в преживяемостта и/или в качеството на живот на пациентите. Тази ситуация остава непроменена дори години след получаването на разрешението за употреба. Доказателствата от реалната практика до голяма степен са ограничени и неокончателни. Наблюдаваните здравни подобрения са често незначителни [16-18].

Налага се изводът, че съществуват сериозни ограничения още по отношение на входящите параметри за анализа. Тези ограничения поставят под въпрос валидността и надеждността на резултатите от създаваните модели, на базата на които се прави оценката на целевите терапии.

Налице са и редица методологични особености, във връзка с изясняването на които трябва да се познават различните видове целеви терапии.

Видове целеви терапии

Благодарение на напредъка в сферата на молекулярната биология прогностичните маркери към момента са главно генетични варианти. Основното поле, в което се развиват целевите терапии, е онкологията. Много от предложенията за нови маркери отговарят на генетичните вариации в прото-онкогенезата, водещи до изменения в действието на протеина в процеса на онкогенезата.

За приложението на целеви терапии в туморните клетки трябва да бъдат потвърдени генетичните промени, които ще гарантират повлияването на конкретния тумор от специфичното лечение, което обикновено е с много висока цена. Доказването на ключовите мутации се извършва чрез генетично изследване.

Съществуват различни видове целеви терапии. По данни на Националния раков институт на САЩ към края на

2018 г. са одобрени за употреба следните основни видове:

- Хормонални терапии
- Инхибитори на сигналната трансдукция
- Модулатори на генната експресия
- Индуктори на апоптоза
- Инхибитори на ангиогенезата
- Имунотерапии
- Токсин доставящи молекули

Ваксините против рак и генната терапия понякога се определят като целеви терапии, защото те се намесват в растежа на специфични туморни клетки. Някои целеви терапии са одобрени за лечение на повече от един вид рак [19]. Голямото разнообразие на видовете целеви терапии намира отражение в специфични изисквания по отношение на методологията на ОЗТ.

Специфични особености на ОЗТ при целеви терапии

Най-специфичната характеристика на ОЗТ при целеви терапии, която трябва да бъде посочена на първо място е необходимостта от паралелна оценка на съпътстващата диагностика.

1) Съпътстващи диагностични изследвания

Съпътстващата диагностика е ключов фактор при администрирането на целевите терапии. Тя е в основата на прецизираната медицина, водеща до по-висока терапевтична ефективност и оптимизиране на съотношението полза-риск за пациента. Поради това оценката на съпътстващия диагностичен тест трябва да се извършва едновременно с оценката на целевата терапия.

Това условие от своя страна директно включва допълнителни изисквания по отношение на методологията на анализа, която трябва да бъде подходяща от гледна точка на предоставяне на необходимите доказателства за удовлетворяване на изискванията за потвърждаване на сигнификантността на термините „съпътстващо“ изследване и „целева“ терапия.

Съпътстващо диагностично изследване е изследване, което позволява от всички пациенти, които са диагностицирани с определено заболяване да бъдат селектирани само тези пациенти, на които лечението е вероятно да повлияе положително.

Таблица 2. Съпътстваща диагностика при някои целеви терапии

Целева терапия	Диагностично изследване
Целева терапия за рак на гърдата	HER2
Целева терапия за колоректален рак	KRAS, EGFR, VEGFR
Целева терапия за недребноклетъчен рак на белия дроб	EGFR, ALK, ROS
Целева терапия за меланома	BRAF

Пациентите се селектират според статуса на прогностичния маркер, получен в резултат на изследването, поради което изследването се счита за „съпътстващо“ използването на терапията (таблица 2).

Например ОЗТ на trastuzumab за лечение на метастазирал рак на гърдата трябва да включва разходите за тестване за HER2 статус. Тези разходи са много тясно свързани и е логично разходите и резултатите от скрининга, диагностицирането и лечението да се разглеждат и оценяват като единен пакет.

Оценяването при този подход логически може да разчита единствено на едновременна оценка на диагностичното изследване и терапията с две цели:

- Да покаже, че лечението е ефективно само при пациенти с положителен маркер.
- Че съпътстващото диагностично изследване води до подобряване на процеса на планиране на терапията, а оттам и до подобряване на клиничните резултати на пациента.

Важно е да се подчертае, че ползата от селектирането чрез съпътстваща диагностика само на пациенти, при които се счита, че ще има отговор на лечението или които ще имат най-голямо подобрение се състои също и в оптимизиране на клиничната ефективност от това лечение в сравнение със стратегия, състояща се в използване на лечението при всички пациенти.

От друга страна селектирането на пациенти чрез диагностично изследване на базата на маркер, който не притежава висока прогностична значимост или изобщо няма такава не води до оптимизиране на клиничната ефективност. Напротив, това може да доведе до лишаване от достъп на някои пациенти, в случай, че лечението всъщност повече или по-малко е полезно за всички. Този етичен проблем е от огромно значение в контекста на ОЗТ при целевите терапии.

Основният проблем е да се осигурят доказателства за това, че маркерът наистина е прогностичен по отношение на ефикасността на съответната „целева“ терапия. Има редица примери за случаи, при които след събирането на достатъчно данни от реалната клинична практика се оказва, че дадена целева терапия може да бъде ефективна и по отношение на значителен процент от пациентите с отрицателен маркер. Такъв е случаят с trastuzumab за лечение на рак на гърдата, който се оказва ефективен и при пациенти с отрицателен HER2/неу маркер, както и cetuximab за метастазирал колоректален рак, при който анализът на данни от няколко проучвания показва, че до 25% от пациентите, които са били идентифицирани като „EGFR отрицателни“ чрез имунохистохимичен тест (IHC) могат да се повлияят от терапия с cetuximab [20].

Тези примери ясно показват, че „таргетирането по конструкция“ не е достатъчно да оправдае липсата на клинично проучване, включващо пациентите с отрицателен

маркер. Липсата на терапевтична ефикасност при тези пациенти трябва да бъде клинично доказана, за да потвърди in vivo действителната стойност на таргетирането. Рискът от погрешното приемане на дадена нова терапия за целева, се крие в това пациентите с отрицателен маркер директно да бъдат лишени от възможност за лечение.

Следователно, не е коректно да се използва терминът „целева терапия“, ако не е налице задоволителна степен на доказателствата за таргетирането, което налага да бъде демонстриран прогностичния характер на маркера. Основните източници на грешка, които могат да доведат до неправилно заключение за клинична полезност на дадено диагностично изследване са същите като при лекарствените продукти [5].

2) Комбинация от целева терапия

Дадена целева терапия може да дава по-добри резултати, когато е комбинирана с друга целева терапия. В такива случаи при ОЗТ трябва да се оценява комбинираната терапия.

3) Целева терапия в комбинация с един или повече от стандартните лекарствени продукти за химиотерапия

Например, целевата терапия trastuzumab се прилага в комбинация с docetaxel, стандартен лекарствен продукт за химиотерапия за лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза при свръхекспресия на HER2/неу. Цитотоксичните, целевите и имунотерапевтичните лекарства могат да се приемат едно с друго и заедно с други форми на лечение на рак, каквито са хирургическите интервенции и лъчелечението. Тъй като раковите клетки могат да развият резистентност към цитотоксичните или целевите терапии, често се препоръчват такива комбинации на лечение. Следователно ОЗТ на целевата терапия трябва да включва и оценка на комбинираното лечение.

4) Странични ефекти

Целевите терапии предизвикват странични ефекти, които могат да доведат до много допълнителни разходи. Възможните странични реакции включват треска, диария, проблеми със съсирването на кръвта и зарастването на рани, кожни проблеми, високо кръвно налягане, проблеми с черния гроб и др. Разходите за справяне с тези нежелани лекарствени реакции също трябва да бъдат включени в ОЗТ на целевата терапия.

Заключение

Съгласно действащата у нас Наредба за условията и реда за извършване на ОЗТ няма изрично посочени специфични изисквания по отношение на оценката на целевите терапии [1]. Индиректно като такива могат да бъдат тълкувани допълнителните критерии, посочени в Приложение №2 чл.16, ал.1, т.5 Ръководство за изготвяне на анализа в т.8

Оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, предназначени за специфични групи заболявания, касаещи лекарства сираци [1,21].

През последните няколко години в България се публикуват все повече задълбочени проучвания в областта на методологията на ОЗТ, добрите практики за ОЗТ и оценките на лекарствени терапии [2,3,7,13,22]. Необходимостта от подобни проучвания се налага и от изострената в момента политическа и социална чувствителност към проблемите за обхвата и достъпа в здравеопазването в България и особено за заплащането на иновативни здравни технологии с ограничените публични средства.

В международен план редица публикации изследват проблема за ОЗТ при целевите терапии, включително методологични ръководства на специализирани организации като EUnetHTA, ISPOR [23,24] и на научни институти и правителствени агенции като Фонда за онкологични лекарства (CDF) във Великобритания [25].

Сред най-често използваните методи за анализ, както в международната, така и в българската практика са систематичните обзори, мета-анализите и моделирането [22], а най-често оценяваните атрибути са безопасност, ефикасност, ефективност, икономическа ефективност и качество на живот [26,27].

Ключовите предизвикателства по отношение на усъвършенстването на процеса на ОЗТ при целеви терапии включват:

- Методологията на анализа – необходимост от включването на допълнителни критерии за оценка (напр. оценка на съпътстваща диагностика). Стандартизиране на методите за икономическа оценка и оценка на качеството на доказателствата.
- Качество на данните - необходимост от провеждане на наблюдателни проучвания, предоставящи данни от реалната клинична практика (мониторирани, регистри и т.н.), касаещи медицинската ефективност на иновативните терапии.
- Изграждане на ОЗТ капацитет.

В заключение следва да се подчертае, че са налице съществени методологични особености на ОЗТ при целевите терапии, произтичащи от спецификата на обекта на анализ, които трябва да бъдат вземани предвид, както при изготвянето на доклада за ОЗТ, така при вземането на решенията за реимбурсиране.

Библиография

1. Министерство на здравеопазването. Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии. Обн. ДВ. бр.97 от 11 декември 2015.
2. Веков Т, Христов Г, Джамбазов С. Оценка на здравни технологии. Бъдещето на здравната икономика. Български кардиологичен

институт. София; 2014.

3. Веков Т, Григоров Е, Велева Н, Джамбазов С. Оценка на лекарствени терапии. Теория и практика. Издателски център на МУ-Плевен; 2015.
4. Vankova, D. Health Technology Assessment, Editorial, Scripta Scientifica Medica, 48 (3), 7-7. 2016.
5. HAS Methodological guide “Companion diagnostic test associated with a targeted therapy: definitions and assessment method”; 2014.
6. Vekov T, Lebanova H, Grigorov E. Targeted oncological therapies based on monoclonal antibodies - Pharmacoeconomic assessments and their implementation in Bulgaria. General Medicine. 2015; 17(3), 17-25.
7. Vekov T, Lebanova H, Grigorov E. Pharmacotherapeutic recommendations for application of target oncological drug therapies for treatment of breast cancer in Bulgaria - therapeutic efficacy and cost effectiveness. JBUON. 2015; 20 (6), 1420-1425.
8. Салчев П, Джамбазов С, Меков Е. Проучване относно осведомеността за процесите по оценка на здравните технологии. Българско списание за обществено здраве. 2018; 10(2), 10-19.
9. Григоров Е, Николаева А, Салчев П. Технически доклад на Комисията по оценка на здравните технологии към Националния център по обществено здраве и анализи в България. Март 2017; DOI 10.13140/RG.2.2.28231.50087
10. Veleva N, Vekov T. Health technology assessment – new field in pharmacy education in Bulgaria. In: Abstract book from EAFF 2018 Annual Conference, 16-18 May, 2018, Parma, Italy, p. 3
11. Раичева Р, Стефанов Р. Изграждане на капацитет и институционализиране на структура за оценка на здравни технологии – сравнителен анализ на външната макро среда между България и добрите международни практики. Редки болести и лекарства сираци [интернет]. 15Март2017;8(1):10-6. Available from: <http://journal.raredis.org/index.php/RBLS/article/view/31>
12. Раичева Р, Стефанов Р. Барери пред изграждането на капацитет за оценка на здравните технологии: международно проучване. Редки болести и лекарства сираци [интернет]. 15Сеп2015;6(1):26-2. Available from: <http://journal.raredis.org/index.php/RBLS/article/view/33>
13. Веков Т, Салчев П, Джамбазов С. Добри практики за оценка на здравни технологии. Издателски център на МУ-Плевен; 2016.
14. Искров Г, Стефанов Р. Редките тумори – епидемиологични и общественоздравни аспекти. Редки болести и лекарства сираци [интернет]. 21Дек2018 [цитиран 30Яну2019];9(4):9-3. Available from: <http://journal.raredis.org/index.php/RBLS/article/view/59>
15. van Harten W, IJzerman MJ. Responsible pricing in value-based assessment of cancer drugs: real-world data are an inevitable addition to select meaningful new cancer treatments. Ecancermedicalscience. 2017 Sep 11;11:ed71.
16. 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- BMJ. 2017 Oct 4;359:j4530.
17. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1111-1116.
18. Искров Г, Чолакова Х, Якимов И, Стефанов Р. Достъп до иновативни лекарствени терапии в онкологията – опитът на Фонд за онкологични лекарства във Великобритания. Редки болести и лекарства сираци [интернет]. 24Окт2018 [цитиран 29Яну2019];9(3):5-. Available from: <http://journal.raredis.org/index.php/RBLS/article/view/55>
19. USA National Cancer Institute, What types of targeted therapies are

- available?. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet#q1>
20. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Design of clinical trials for biomarker research in oncology. *Clin Investig.* dec 2011;1(12):1629-1636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290127/>
 21. Искров Г, Комплексен постмаркетингов анализ на лекарства сираци. Дисертационен труд. Пловдив; 2016.
 22. Djambazov S, Vekov T, Issues in the pharmacotherapeutic guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer with targeted medicines in Bulgaria, *Asian Academic Research Journal*, 2016,3(6), 150-167.
 23. EUnetHTA JA2 Reflection Paper on personalised medicine and co-dependent technologies; 2015.
 24. Berger ML, Sox H, Willke R.J. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR- ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value Health* 2017; (8): 1003-1008.
 25. NHS England. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). A new deal for patients, taxpayers and industry; 2016.
 26. Искров Г, Стефанов Р. Оценка на разходната ефективност на здравните технологии в България – методологични проблеми и потенциални възможности. Ретки болести и лекарства сираци [интернет]. 21Дек2018 [цитиран 29Яну2019];9(4):3-. Available from: <http://journal.raredis.org/index.php/RBLS/article/view/61>
 27. Faulkner E. et al. Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine – Payer and Manufacturer Perspective and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group; 2012.