

Том 7, кн. 1

ISSN 1313-860X

Vol. VII, №1

БЪЛГАРСКО  
СПИСАНИЕ  
ЗА ОБЩЕСТВЕНО  
ЗДРАВЕ

2015

BULGARIAN  
JOURNAL  
OF PUBLIC  
HEALTH



Издание на  
Националния център по  
обществено здраве и анализи



Published by  
the National Center of  
Public Health and Analyses

**БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ  
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНИЯ ЦЕНТЪР ПО  
ОПАЗВАНЕ НА ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ**

**ЦЕЛ И ОБХВАТ**

“Българско списание за обществено здраве” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здраве на населението (жените, децата), промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език, публикувани на интернет страницата на Националния център по общественото здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Главен редактор: Проф. д-р Петко Салчев, дм  
Заместник главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм  
Отговорен секретар: Татяна Каранешева

Редактор на английски: Калина Сиракова  
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева  
Гр. дизайн и предпечат: Боряна Мекушина  
WEB администратор: Рени Петкова, дм

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Стефка Петрова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Живка Халкова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм (НЦОЗА)  
Доц. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)  
Доц. Златка Братанова, дх (НЦОЗА)  
Акад. Богдан Петрунов, дмн  
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)  
Проф. д-р Радостина Георгиева, дм (НЦПРЗ)  
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)  
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)  
Доц. д-р Гена Грънчарова, дм (МУ, Плевен)

**МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ**

Проф. Питър Бойл (Международ. изследов. институт по превенция)  
Д-р Франческо Бранка (СЗО, Женева)  
Проф. д-р Зузана Браздова, дмн (Чехия)  
Ханниа Кампос, дм (САЩ)  
Проф. Кърт Дар д.пр., дмн (САЩ)  
Проф. д-р Джоук Денекенс (Белгия)  
Доц. д-р Херман Дитер (Германия)  
Проф. Дюла Дура, дм (Унгария)  
Проф. Игор Глазунов (Русия)  
Проф. д-р Вилиус Грабаускас (Литва)  
Проф. Андреас Хензел (Германия)  
Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)  
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)  
Проф. д-р Вилле Летинен, дм (Финландия)  
Агнета Ингве, дм (Швеция)

**АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор  
“Българско списание за обществено здраве”  
Национален център по обществено здраве и анализи  
Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431, България  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

**ISSN 1313-860X**

**BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH  
OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL CENTER  
OF PUBLIC HEALTH PROTECTION AND ANALISES**

**AIMS AND SCOPE**

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published twice in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses, (<http://ncpha.government.bg>).

**EDITORIAL BOARD AND STAFF**

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD  
Deputy Editor: Assoc.Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD,  
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva

Editor in English: Kalina Sirakova  
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva  
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina  
WEB administrator: Reni Petkova, PhD

**EDITORIAL BOARD**

Assoc. Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Stefka Petrova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc. Prof. Natashka Danova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc. Prof. Zhivka Halkova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc. Prof. Liliana Chipilski, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc. Prof. Tsvetana Georgieva, MD (NCPHA)  
Assoc. Prof. Zlatka Bratanova, PhD (NCPHA)  
Acad. Bogdan Petrunov, MD, Dsc  
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCIPD)  
Prof. Radostina Georgieva, MD, PhD (NCRPP)  
Assoc. Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)  
Assoc. Prof. Nevyana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)  
Assoc. Prof. Gena Grancharova, MD, PhD (MU, Pleven)

**INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Prof. Peter Boyle (IPRI)  
Dr. Francesco Branca (WHO, Geneva)  
Prof. Dr. Zuzana furrow, Dsc (Czech Republic)  
Hannia Campos, PhD (USA)  
Prof. Kurt Dar, JD, Dsc (USA)  
Prof. Dr. Jockey Denekens (Belgium)  
PD Dr. Hermann Dieter (Germany)  
Prof. Gyula Dura, MD (Hungary)  
Prof. Igor Glazunov (Russia)  
Prof. Dr. Vilius Grabauskas (Lithuania)  
Prof. Andreas Hensel (Germany)  
Prof. Jovanka Karadzhinska-Bislimovska (FYR Macedonia)  
Prof. Wilfred Karmaus, MD, MPH (USA)  
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)  
Agneta Yngve, PhD (Sweden)

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

Prof. Petko Salchev, MD, PhD - Editor-in-Chief  
Bulgarian Journal of Public Health  
National Center of Public Health and analyses  
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

**ISSN 1313-860X**

**ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА**

РЪКОВОДСТВО ЗА ДОБРА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА, ОСНОВАНО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА-ПРЕДИЗВИКАНА НЕОБХОДИМОСТ - ЧАСТ ВТОРА - ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ПРИДЪРЖАНЕТО КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

*З. Петрова*

ПЛАНИРАНЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

*Е. Кафеджиева - Делчева*

**ЗДРАВЕН МЕНИДЖМЪНТ И ИКОНОМИКА**

СРАВНИТЕЛНИ ОЦЕНКИ НА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЦЕЛЕВИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ ТЕРАПИИ

*Т. Веков, П. Салчев, Н. Велева,  
Е. Григоров, Х. Лебанова*

ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТА В МБАЛ «Д-Р АТАНАС ДАФОВСКИ» АД - ГР. КЪРДЖАЛИ

*Т. Черкезов*

**ЕЛЕКТРОННО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ**

ПРИЛОЖЕНИЕ НА СОФТУРЕНИ БИБЛИОТЕКИ С ОТВОРЕН КОД ЗА ОБРАБОТКА НА СПЕЦИАЛИЗИРАНИ МЕДИЦИНСКИ ИЗОБРАЖЕНИЯ

*П. Михова, Г. Петров, Ф. Андонов*

**HEALTH POLICY AND PRACTICE**

NECESSITY-DRIVEN GUIDELINES FOR EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE  
PART ONE- ETHODOLOGY FOR THE DEVELOPMENT OF GOOD CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

*Z. Petrova*

PLANNING OF HUMAN RESOURCES IN HEALTHCARE

*E. Kafedjieva - Delcheva*

**HEALTH MANAGEMENT AND ECONOMICS**

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY AND COST-EFFECTIVENESS OF TARGETED CANCER THERAPY

*T. Vekov, P. Salchev, N. Veleva,  
E. Grigorov, H. Lebanova*

PATIENT'S PROFILE AT MBAL (GENERAL HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT) "DR ATANAS DAFOVSKI" AD, TOWN OF KARDZHALI

*T. Cherkezov*

**E-HEALTH**

APPLICATIONS OF OPEN SOURCE FRAMEWORKS FOR ADVANCED MEDICAL IMAGE PROCESSING

*P. Mihova, G. Petrov, F. Andonov*

## ОКОЛНА СРЕДА И ЗДРАВЕ

КЛИМАТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ В ЕВРОПА И  
ОПАСНОСТТА ОТ МИКОТОКСИНИТЕ

*Т. Врабчева*

## БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

МИГРАЦИЯТА НА ПЪРВИЧНИ АРОМАТНИ  
АМИНИ ОТ ПОЛИАМИДНИ КУХНЕНСКИ  
ПРИБОРИ

*Ж. Тишкова, В. Христова-Багдасарян,  
Ц. Георгиева*

## ENVIRONMENTAL HEALTH

CLIMATE CHANGE IN EUROPE AND  
THREATS OF MYCOTOXINS

*T. Vrabcheva*

## FOOD SAFETY

MIGRATION OF PRIMARY AROMATIC  
AMINES FROM POLYAMIDE KITCHENWARE

*J. Tishkova, V. Christova-Bagdassarian,  
T. Georgieva*

**РЪКОВОДСТВО ЗА ДОБРА  
МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА,  
ОСНОВАНО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА-  
ПРЕДИЗВИКАНА НЕОБХОДИМОСТ  
ЧАСТ ВТОРА  
ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА  
ПРИДЪРЖАНЕТО КЪМ  
МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ,  
ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА**

**Златица Петрова**

*Факултет по обществено здраве, МУ- София*

Оценката на медицинските стандарти, основани на доказателства, би следвало да се извършва цялостно и да съдържа едновременно оценките на структура, ресурси, процеси и резултати.

Цялостната оценка на една здравна система, програма, стандарт, модел и др. съдържа четири компонента или оценки (19,21):

Оценка на теорията и концепцията на разработения модел;

Оценка на прилагането на модела (оценка на изпълнението или практическото приложение);

Оценка на начина, по който моделът работи (оценка на процеса или функцията);

Оценка дали конкретният модел трябва да продължи да функционира в съществуващия си вид, трябва да се коригира и оптимизира, или да се промени основно (оценката на резултатите и стратегическото бъдеще).

**Табл.1.** Видове оценки (компоненти на оценката), съдържание, определения и описание

Видове оценки и области на изследване	Съдържание, определения и описания
<b>Разработване и въвеждане на модел</b>	
1. Целесъобразност на модела – оценка на теорията, концепцията и структурата	Документиране на модела със структура и функция, предназначени да отговорят на поставените цели и задачи; съответствието му с най-добрите практики в тази област; обосновка на основните характеристики и организационна структура.
2. Ефикасност и ефективност от прилагането на модела – оценка на прилагането	Включва съответствието на прилагания модел с проектирания; добре или зле е приложен моделът и приема ли се от здравния персонал и другите ключови участници в здравеопазната система.

**EVIDENCE-BASED GOOD  
CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINES - DRIVEN BY  
NECESSITY  
PART TWO  
ASSESSING AND MONITORING  
ADHERENCE TO EVIDENCE-  
BASED CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINES**

**Zlatitza Petrova**

*Faculty of Public Health, Medical University, Sofia*

Evaluation of medical standards, evidence-based, should be made comprehensive and contain both assessments of structure, resources, processes and results. **The overall assessment of a health system, a program standard model, etc. includes four components or estimates (19,21):**

Evaluation of the theory and the concept of the developed model;

Evaluation of the implementation of the model (evaluation of the implementation or practical application);

Assessment of the way the model works (assessment process or function);

Assess whether a particular model must continue to operate its existing form, should be adjusted and optimized, or to fundamentally change (evaluation of results and strategic future).

**Table 1.** Types of assessment (assessment components) content, definitions and descriptions

Types of evaluations and research areas	Content, definitions and descriptions
<b>Development and implementation of the model</b>	
1. Relevance of the model - evaluation of the theory, concept and structure	Documentation of the model with structure and function, designed to meet the goals and objectives; compliance with best practices in this area; justification of the main characteristics and organizational structure.
2. Efficiency and effectiveness of the model - evaluation of the application	It includes correlation of the model applied to the design; whether the model is applied in a good or bad manner and is accepted by the health personnel and other stakeholders in the healthcare system.

<i>Функционалност на модела – оценка на процеса</i>	
3. Предоставяне на подходящи грижи	Това се отнася до оценка на степента, до която има достатъчно персонал, който да се грижи; предоставянето на грижи се извършва по последователен начин и в съответствие с документираните политики и процедури.
4. Непрекъснатост и координация на здравните грижи	Колко добри са тези грижи и как предоставянето им се координира в рамките на съставните части на континуума
5. Компетентност на персонала	Включва компетентността, професионалната квалификация, знанията, уменията и опита на здравния персонал в управлението и предоставянето на здравни грижи
<i>Ефективност на модела – оценка на резултатите</i>	
6. Достъпност на услугите	Как пациентите получават достъп до услугите, необходими за решаването на здравен проблем с вид, обем, своевременност, равнопоставеност, безопасност, социална приемливост и радикалност, удовлетворяващи пациентите и водещи до поддържане и подобряване на здравето
7. Качество на услугите	Това са възприятията на пациентите за качеството на предоставяните услуги или степента на удовлетвореност от тези услуги
8. Ефективност на разходите	Това е съотношението между разходите и резултатите
9. Здравни последиствия	Включва въздействието върху популацията или определени групи от населението
10. Устойчивост	Как и колко време може да работи моделът в бъдеще време
11. Ресурси	Включва работна сила, оборудване и финансови средства
12. Управление	Отнася се за това как се управлява системата/проектът и каква е здравно-политическата визия за поддържане, осигуряване на устойчивост и развитие или промяна

<i>Functionality of the model – assessing the process</i>	
3. Provision of appropriate care	This refers to the assessment of the extent to which there is sufficient staff to take care of; provision of care is carried out in a consistent manner and in accordance with documented policies and procedures.
4. Continuity and coordination of care	How good are these cares and how is their provision coordinated within the components of the continuum
5. Competence of staff	It includes competence, professional qualifications, knowledge, skills and experience of health personnel in the management and delivery of healthcare services
<i>Effectiveness of the model - evaluation of results</i>	
6. Availability of services	How do patients receive access to the services needed to solve the health problem by type, volume, timeliness, equality, safety, social acceptability and radicalism, thus satisfying patients and leading to maintenance and promotions of health
7. Quality of services	These are the perceptions of patients about the quality of service or level of satisfaction with these services
8. Cost effectiveness	This is the ratio between costs and outcomes
9. Health outcomes	It includes the impact on the population or specific population groups
10. Sustainability	How and how long can the model work in the future
11. Resources	It includes workforce, equipment and funds
12. Management	Concerns about how to manage the system / project and what is health-political vision to maintain, ensuring sustainability and development or change

Табл.2. Видове оценки, области на изследване и общи въпроси

Table 2. Types of assessments, research and general questions

<i>Видове оценки и области на наблюдение</i>	<i>Общи въпроси</i>
1. Целесъобразност на модела/стандарта – оценка на теорията, концепцията и структурата	<p>Разработването и документацията за модела/стандарта ясна и изчерпателна ли е?</p> <p>Съответен ли е моделът с предвидените цели и обосновка?</p> <p>Съответства ли дизайнът на целите и задачите на модела/стандарта и с най-добрите практики?</p> <p>Кои са ключовите характеристики на модела/стандарта?</p> <p>Каква е организационната структура на модела/стандарта?</p> <p>Какво е разпределението на разходите или елементите на бюджета на модела/стандарта?</p>

<i>Types of assessments and monitoring areas</i>	<i>General questions</i>
1. Advisability of model / standard - evaluation of the theory, concept and structure	<p>Development and documentation of model / standard clear and comprehensive is it?</p> <p>Is the model relevant with the intended objectives and rationale?</p> <p>Does the design of the objectives and tasks match to the model / standard and best practices?</p> <p>What are the key features of the model / standard?</p> <p>What is the organizational structure of the model / standard?</p> <p>What is the distribution of costs or elements of the budget of the model / standard?</p>

2. Ефикасност и ефективност от прилагането на модела/стандарта – оценка на прилагането	<p>Изпълнява ли се моделът/стандартът в границите на очакваната времева рамка?</p> <p>Съответства ли описанието на модела/стандарта на здравната политика?</p> <p>Има ли промени в дизайна на модела/стандарта по време на прилагането му?</p> <p>Приема ли се добре моделът от персонала и мениджърите?</p> <p>Има ли промяна във функциите на хората и как са повлияни човешките ресурси от въвеждането на модела/стандарта?</p> <p>Как специалистите и мениджърите оценяват успеха на модела/стандарта?</p>
3. Предоставяне на подходящи грижи	<p>До каква степен предоставянето на грижи е в съответствие със здравната политика на страната?</p> <p>До каква степен е адекватно нивото на медицинския персонал, за да извърши необходимата работа?</p>
4. Непрекъснатост и координация на здравните грижи	<p>До каква степен се осигурява координация, приемственост и непрекъснатост на грижите в лечебните структури, както и с други сродни организации, в полза на пациента?</p>
5. Компетентност на персонала	<p>Данните за квалификацията на персонала и други професионални данни, съответстват ли на изискванията на описанията на областите на изследване?</p> <p>Съществуват ли адекватни и реални програми за квалификация, обучение и продължаващо обучение на персонала?</p>
6. Достъпност на услугите	<p>Има ли листа на чакащите – в отделни лечебни заведения или това е принцип на системата?</p> <p>В случай, че пациентите чакат, какъв период от време чакат ?</p> <p>Какви са данните от сравнението за времето на чакане с добрите световни практики?</p> <p>Има ли доказателства, че полаганите усилия и предприетите мероприятия, ще намалят времето за чакане?</p>
7. Качество на услугите	<p>До каква степен пациентите са доволни от здравните услуги, които получават?</p> <p>До каква степен пациентите определят здравния персонал като „грижовен“ и „отзивчив“?</p> <p>Съществуват ли програми за управление на качеството на здравната система?</p> <p>Има ли редовна акредитация на модела на грижа или някаква друга форма на външно мнение или оценка по отношение на качеството?</p> <p>Смятат ли участниците в здравеопазната система, че се осигуряват висококачествени здравни грижи?</p>

2. The efficiency and effectiveness of the model / standard - evaluation of the application	<p>Is the model / standard performed within the expected time frame?</p> <p>Does the description of the model / standard match to health policy?</p> <p>Are there changes in the design of the model / standard during its implementation?</p> <p>Is the model accepted in a good manner by the staff and managers?</p> <p>Is there a change in the functions of the people and how they influenced on human resources from the introduction of model / standard?</p> <p>How do professionals and managers assess the success of the model / standard?</p>
3. Provision of appropriate care	<p>To what extent is the provision of care in accordance with the health policy of the country?</p> <p>To what extent is the level of medical staff adequate to perform the work required?</p>
4. Continuity and coordination of care	<p>To what extent is coordination, continuity and continuity of care provided in healthcare structures, and other related organizations for the benefit of the patient?</p>
5. Competence of staff	<p>Do data on staff qualifications and other professional data match the requirements of the descriptions of the fields of study?</p> <p>Are there adequate and realistic training programs, training and continuing education of staff?</p>
6. Availability of services	<p>Is there a waiting list - in individual hospitals or it is a principle of the system?</p> <p>If patients wait what time period are they waiting for?</p> <p>What are the details of the comparison to the waiting time with best international practices?</p> <p>Is there evidence that efforts and measures taken will reduce waiting times?</p>
7. Quality of services	<p>To what extent are patients satisfied with the health services they receive?</p> <p>To what extent do patients determine the health staff as «caring» and «responsive»?</p> <p>Are there programs for quality management of the health system?</p> <p>Is there a regular accreditation of the model of care or some other form of external review or evaluation in terms of quality?</p> <p>Do participants in the health care system think that high quality care is provided?</p>

8. Ефективност на разходите	Какви са данните от сравнението на разходите преди и след въвеждане на модела/стандарта? Какви са разходите на модела/стандарта в сравнение с други сходни модели? Подобрени ли са здравните резултати с направените разходи при въведения модел/стандарт?
9. Здравни последици	До каква степен моделът е подобрил здравния статус на населението? До каква степен моделът е намалил скоростта на влошаване на здравето на населението във времето (напр. за хора с хронични заболявания)? До каква степен моделът е намалил използването на здравни услуги (напр. рехоспитализация или усложнения на заболявания)? До каква степен моделът е допринесъл за подобряване на основните здравни показатели (обща и детска смъртност, средна продължителност на живота)?
10. Устойчивост	Гарантирано ли е дългосрочно финансиране на модела/стандарта? Съществуват ли алтернативни или допълнителни източници на финансиране? Подкрепян ли е моделът от участниците в системата?
11. Ресурси	Колко като количество, какви като качество и какво е географското разпределение на ресурсите?
12. Управление	Какъв е типът на управление на типа медицинска грижа? Адекватно ли е управлението с поставените цели? Изпълняват ли се поставените цели и задачи при съответното управление? Осигурява ли управлението ефективност на системата?

8. Cost Effectiveness	Какви са данните от сравнението What are the details of the comparison of costs before and after the introduction of model / standard? What are the costs of model / standard compared with other similar models? Are health outcomes improved by the costs incurred in the introduced model / standard?
9. Health outcomes	To what extent has the model improved the health status of the population? To what extent has model reduced the rate of deterioration of the health of the population over time (eg. for people with chronic diseases)? To what extent has the model reduced the use of health services (eg. re-hospitalization or complications of disease)? To what extent has the model contributed to improving basic health indicators (total and infant mortality, life expectancy)?
10. Sustainability	Is a long-term funding model / standard guaranteed? Are there alternative or additional sources of funding? Is the model supported by the participants in the system?
11. Resource	How much quantity, what quality and what is the geographic distribution of resources?
12. Management	What is the management type of the kind of medical care? Is management adequate to the objectives established? Are the established goals and tasks performed regarding the appropriate management? Does the management provide the efficiency of the system?

## ИЗБОР НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ, ОЦЕНКА И СРАВНЕНИЕ

Показателите представляват инструменти, използвани за измерване на параметри, свойства или явления. По-специално, показателите за структура, процеси и резултати в областта на здравеопазването позволяват да се измерват ефектите, които определени медицински и/или немедицински дейности оказват върху здравето на дадено население или на отделен пациент. По тази причина те са необходим инструмент за оценяването на ефикасността на здравното обслужване, предлагано на гражданите.

### **Всеки добър показател отговаря на следните характеристики:**

**Измеримост** – лесен е за извеждане и е възможно да бъде безпроблемно възпроизведен при различни обстоятелства;

## SELECTION OF INDICATORS TO MEASURE, EVALUATE AND COMPARE

The indicators are tools used to measure the parameters, properties or phenomena. In particular, indicators of structure, processes and outcomes in healthcare allow for measuring the effects that certain medical and / or non-medical activities have on the health of a population or an individual patient. For this reason they are a necessary tool for assessing the efficiency of healthcare offered to citizens.

### **Each suitable indicator meets the following characteristics:**

**Measurability** – easy to display and may be easily replicated in different circumstances;

**Significance** - related to the result that should be



**Значимост** – свързан е с резултата, който трябва да се измери и/или представлява значителен и характерен признак;

**Използваемост** – добре подбран и комплексен (обикновено е придружен от гранични стойности, стандарти и прагове);

**Яснота** – точен, ясен, лесен за боравене;

**Разрешимост** – отнася се за проблем, който може да бъде разрешен с наличните средства;

**Приемливост** – приемлив от страна на потребителя, който трябва да го установи, разбере, осмисли и приложи.(2)

До момента няколко европейски организации препоръчват показатели за мониториране в областта на здравеопазването, базирайки се на горепосочените основни компоненти на оценката. Показателите /индикаторите са групирани в няколко основни направления, касаещи: демографската и социално-икономическата ситуация, здравните разходи, здравните ресурси, здравните дейности/интервенции, здравния статус, социално значими заболявания, рискови фактори, др. Представям на Вашето внимание някои от тях.

### 1. Показатели (индикатори), препоръчани от Организацията за икономическо сътрудничество и развитие - ОИСР (Organization for Economic Co-operation and Development - OECD).

Организацията е основана през 1961 г., като неин предшественик е Организацията за европейско икономическо сътрудничество (Organization for European Economic Co-operation - ОЕЕС), създадена през 1948 г., с цел администриране на американската и канадската помощ по Плана Маршал за възстановяване на Европа след Втората световна война.

#### **ОИСР препоръчва и ползва в своите разработки и доклади следните показатели:**

(посочени са само групите показатели и тези, съотносим към злокачествените заболявания).

#### **Здравни разходи**

#### **Здравни ресурси**

- MRI (Апаратура за ядрено-магнитен резонанс) единици на 1 000 000 население;
- СТ Scanner (Компютърно-томографски скенери) единици на 1 000 000 население;
- Мамографи на 1 000 000 население;
- Инсталации за лъчелечение на 1 000 000 население;

#### **Здравни дейности**

#### **Здравен статус (Смъртност)**

- Вероятен живот след раждането, жени, мъже и общо;
- Вероятен живот след 65-годишна възраст - жени,

measured and / or represents a significant and distinctive sign;

**Usability** – well selected and complex (usually accompanied by limits, standards and thresholds);

**Clarity** - accurate, clear, easy to handle;

**Solvability** - refers to a problem that can be solved with available resources;

**Eligibility** - acceptable by the user that should detect, understand, comprehend and apply the indicator. (2)

Until now, several European organizations have recommended indicators for monitoring in the area of healthcare based on the above-mentioned essential components of the evaluation. Benchmarks / indicators are grouped into several key areas concerning: demographic and socio-economic situation, health expenditure, health resources, health activities / interventions, health status, socially significant diseases, risk factors, etc. I bring to your attention some of them.

### 1. Indicators (benchmarks), recommended by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD).

The organization was founded in 1961 as its predecessor was the Organization for European Economic Cooperation (OEEC), created in 1948 to administer American and Canadian aid under the Marshall Plan for European recovery after the World War II.

#### **OECD recommends and uses in its work and reports the following indicators:**

(only those indicators and those relevant to malignancy are referred to).

#### **Health costs**

#### **Health resources**

- MRI (apparatus for MRI) units per 1 million population;
- CAT scanning (Computerized Axial Tomography), Computed Tomography Imaging units per 1 million population;
- Mammographs per 1 million people population;
- Installations for radiotherapy of 1 million population;

#### **Health activities**

#### **Health status (Mortality)**

- Probable life after birth, in general, women and men;
- Probable life after 65 years - men, women and total;
- Potential years of life lost (PYLL), all cases in women and men;

#### **Chronic conditions (non-communicable diseases)**

#### **Malignancies**

мъже и общо;

- Потенциални години на изгубен живот (PYLL), всички случаи при жени и мъже;

### Хронични състояния (неинфекциозни заболявания)

#### Злокачествени заболявания

- Случаи на смъртност, смъртни случаи на 100 000 жени, мъже и общо;
- Болнични разходи на 100 000 население.

#### Заболявания на дихателната система

#### Захарен диабет

#### Рискови фактори

- Тютюнопушене, % от жени, мъже и възрастно население, които са ежедневни пушачи;
- Алкохолна консумация в литри на населението над 15 и повече годишна възраст;
- Наднормено тегло, % на жени, жени и възрастно население с  $25 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Затлъстяване, % на жени, жени и възрастно население с  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Наднормено тегло, % на жени, жени и възрастно население с  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ;

Показателите представляват инструменти, използвани за измерване. По специално, показателите за резултати в областта на здравеопазването позволяват да се измерват ефектите, които определени медицински лечения и процедури оказват върху здравето на дадено население или на отделен пациент. По тази причина те са необходим инструмент за оценяването на ефикасността на обслужването, предлагано на гражданите.

## 2. Здравни показатели в Европейския съюз. Показатели, ползвани от Евростат (EUROSTAT)

Проектът ECHI (здравни показатели на Европейския съюз) бе реализиран в рамките Програмата за обществено здраве 2003-2008 г. Резултатът е списък с 88 индикатори в областта на общественото здраве, подредени според концептуалната визия върху здравето и здравните детерминанти. Втората програма в областта на здравето (2008 – 2013г.) има за цел да консолидира и разшири системата от индикатори ECHI по-устойчива система за мониторинг на здравето в Европа и да предостави сравнима информация за здравето на европейските граждани чрез разработване на здравни показатели и събиране на данни. (4)

**EUROSTAT** е статистическата служба на Европейския съюз, намираща се в Люксембург, сформирана през 1953 г., за да обслужва създадената тогава Европейска общност за въглища и стомана. През 1958 г. тя се превръща в Генерална дирекция (ГД) на Европейската комисия. Ключовата роля на Евростат е да събира, обработва, поддържа, анализира и предоставя статистически данни на Комисията и други европейски институции.

- Cases of mortality, deaths per 100 000 men, women and total;
- Hospital costs per 100 000 population.

### Respiratory diseases

#### Diabetes mellitus

#### Risk factors

- Smoking, % of men, women and elderly population who are daily smokers;
- Alcohol consumption in liters per capita and more than 15 years of age;
- Overweight, % of women, and elderly population with  $25 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Obesity, % of women, and elderly population with  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Overweight, % of women, and elderly population with  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ;

The indicators are tools used to measure. In particular, the results indicators in the health field to measure the effects that certain medical treatments and procedures have on the health of a population or an individual patient. For this reason they are a necessary tool for assessing the efficiency of services provided to citizens.

## 2. Health indicators in the European Union. Indicators used by Eurostat (EUROSTAT)

The project European Core Health Indicators (ECHI) was realized within the Public Health Programme 2003-2008. The result is a list of 88 indicators in the field of public health, mentioned according to the conceptual vision on health and health determinants. The second program in the field of health (2008 - 2013) aims to consolidate and extend the system of indicators ECHI as a more sustainable system of health monitoring in Europe and to provide comparable information on the health of European citizens by developing health indicators and collecting data. (4)

**EUROSTAT** is the statistical office of the European Union, located in Luxembourg, formed in 1953 to serve that time established European Coal and Steel Community (ECSC). In 1958 it became the Directorate-General (DG) of the European Commission. The key role of Eurostat is to collect, process, maintain, analyze and provide statistical data to the Commission and other European institutions.

**Здравни индикатори:****Демографска и социално-икономическа ситуация****Здравен статус**

- Средна продължителност на живот;
- Смъртност (смъртни случаи), свързана със заболявания;
- Честотата на раковите заболявания;
- Очаквана продължителност на годините в здраве
- Healthy Life Years (HLY);
- Очаквана продължителност на годините в здраве - други;

**Детерминанти на здравето****Здравни интервенции: здравни услуги**

- Скрининг на рак на гърдата;
- Скрининг за рак на маточната шийка;
- Рак на дебелото черво скрининг;
- Болнични легла;
- Лекарите, заети с лечебна дейност в здравеопазната система;
- Медицински сестри, работещи в здравеопазната система;
- Мобилност на здравните професионалисти;
- Медицински технологии: ядрено-магнитен резонанс и компютърна томография;
- Изписани пациенти/болнични случаи по определени диагнози;
- Изписани и оперирани пациенти по определени диагнози;
- Случаи на болнични дни по определени диагнози и случаи на болнични дни по определени диагнози с осъществена оперативна процедура;
- Средна продължителност на престоя по определени диагнози и средна продължителност на престоя по определени диагнози с осъществена оперативна процедура;
- Избрани оперативни процедури;
- Ползване/обръщаемост към медицинска помощ, избрани групи;
- Мобилност на пациентите;
- Осигурително/застрахователно покритие;
- **Преживяемост при случаите на рак;**
- Равнопоставеност и достъп до здравни услуги;
- Време за чакане за избрани хирургически операции;
- Хирургични раневи инфекции;
- и други

**Качество на диагностиката и лечението на рак****Здравни интервенции: промоция на здравето****3. Показатели, ползвани по проекта EUPHORIC**

EUPHORIC е мултидисциплинарен проект, съфинансиран от Европейския съюз за периода 2003 – 2008 г., но също така е и мрежа, която за целите на проекта включва 15 институции от 10 различни европейски страни и Израел, един технологичен партньор (Consorzio interuniversitario per le Applicazioni di Supercalcolo per Universita e Ricerca - CASPUR) и Агенцията за научна комуникация Zadig.

**Health indicators:****Demographic and socio-economic situation****Health status**

- Life expectancy;
- Mortality (deaths) related to diseases;
- The incidence of cancer;
- A disability-free life expectancy - Healthy Life Years (HLY);
- Healthy life years - other;

**Determinants of Health****Health interventions: health services**

- Screening for breast cancer;
- Screening for cervical cancer;
- Colon cancer screening;
- Hospital beds;
- Doctors engaged in medical activities in the healthcare system;
- Nurses working in the health care system;
- Mobility of health professionals;
- Medical technologies: magnetic resonance imaging and computed tomography;
- Discharged patients/hospital cases in certain diagnoses;
- Discharged and surgical patients in certain diagnoses;
- Cases of hospital days for certain diagnoses and cases of hospital days for certain diagnoses with performed surgical procedure;
- Average length of stay for certain diagnoses and average length of stay for certain diagnoses performed with a surgical procedure;
- Selected operational procedures;
- Use/turnover to medical care, selected groups;
- Patient mobility;
- Insurance/insurance coverage;
- Survival in cancer cases;
- Equity and access to health services;
- Waiting times for elective surgery;
- Surgical wound infections;
- and other

**Quality of diagnostics and treatment of cancer****Health interventions: health promotion****3. Indicators used in the project EUPHORIC**

EUPHORIC is a multidisciplinary project co-financed by the European Union for the period 2003 - 2008, but also a network for the project includes 15 institutions from 10 different European countries and Israel, one technological partner (Consorzio interuniversitario per le Applicazioni di Supercalcolo per Universita e Ricerca - CASPUR) and the Scientific communication agency Zadig, Roma.

Основната цел на проекта е да интегрира вече съществуващия практически опит и знанието в страните, които участват в проекта (Австрия, България, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Израел, Италия, Словашка република, Испания и Швеция), за да:

- установи възможността за разработване на общи показатели за резултати в областта на здравеопазването, валидни в цяла Европа;
- оцени количествено показателите за резултати на избрани медицински дейности, като разработи стандартизирана методология, въз основа на изчерпателна информация за показателите на резултати и проучването на валидността на събраните данни при рутинната работа;
- предостави обективна и прозрачна информация от високо качество, която да бъде леснодостъпна за потребителите;
- обменя информация относно качеството на стандартите, добрите практики и ефикасността в областта на общественото здраве;
- открие общите елементи за целия Европейски съюз, с оглед изграждането на съвместна платформа, която да насърчава достъпа до добрите практики за всички европейски граждани.

Основната задача на проекта е оценяване на здравните системи, с цел подобряване на лечението.

Показателите за резултати позволяват да се извършват сравнения между болничните структури и да се измерва ефикасността на диагностично-лечебния процес. Дълбокото убеждение на Европейския съюз, аргументирано с дейности, предприети в областта на здравеопазването, е че сравнението на нивото на обслужване на отделните болнични структури прави възможно да се определят слабите и проблемните места, а също и представлява стимул за подобряване на собствените постижения.

### **Чрез проекта EUPHORIC:**

- на персонала в болничните структури се предоставя ефикасен и обективен инструмент за самооценка;
- резултатите, постигнати от отделните структури и лечебни заведения, стават публично достояние;
- извършва се сравнение между отделните структури, което води до поощряването на здравния персонал;
- предоставят се инструменти и механизми за институционалните ръководители и мениджъри на лечебните заведения за избор, планиране и ползване на наличните ресурси;
- създават се референтни стойности за изпълнение на медицинските процедури.

The main objective of the project is to integrate already existing experience and knowledge in the countries involved in the project (Austria, Bulgaria, Finland, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Slovak Republic, Spain and Sweden) in order to:

- establish the possibility of developing common performance indicators in health, valid throughout Europe;
- quantify the indicators for outcomes of selected medical activities by developing a standardized methodology based on comprehensive information on the performance of the survey results and the validity of the data collected in routine work;
- provide objective and transparent information of high quality, which has to be easily accessible to consumers;
- exchange information on quality standards, best practices and efficiency in the field of public health;
- highlight common elements throughout the European Union in order to build a joint platform to promote access to best practices for all European citizens.

The main task of the project is the evaluation of health systems in order to improve treatment.

Indicators for results allow comparisons between hospital structures and measuring the effectiveness of the diagnostic and treatment process. Deep conviction of the European Union, argued with activities undertaken in the field of health, is that the comparison of the level of service of the individual hospital structures makes it possible to identify weaknesses and problem areas, and an incentive to improve their own performance.

### **Having in mind the project EUPHORIC:**

- staff in hospital structures are provided with efficient and objective tool for self-assessment;
- the results achieved by the different structures and hospitals are made public;
- to perform a comparison between different structures, leading to the promotion of health personnel;
- to deliver tools and mechanisms for institutional leaders and managers of medical establishments to choose, plan and use of available resources;
- to establish reference values for the performance of medical procedures.

**Показатели на проекта EUPHORIC**

A. Сърдечносъдови заболявания и хирургия;

**B. Злокачествени заболявания;**

**B1 Рак на млечната жлеза: относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живота);**

**B2 Рак на белите дробове: относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живота);**

**B3 Рак на дебелото черво: относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живота);**

C. Инфекциозни заболявания;

D. Други хронични заболявания;

E. Ортопедия;

F. Трансплантации;

G. Спешна помощ;

H. Раждане и майчинство;

I. Други.

Експертният борд на МОРЕ 2014 „Поведение при овариален карцином” прие и предлага при последващо наблюдение и придържане към медицинските стандарти, основани на доказателства – оценка и контрол на следните показатели:

**Индикатори за диагностика и лечение, здравни дейности**

- Извършени предоперативни диагностични процедури – образно изследване (КТ или ЯМР), серумен СА-125;
- Определен хистологичен вид и грейд на тумора;
- Определен стадий;
- Проведено хирургично лечение – според изискванията за съответния стадий;
- Проведена химиотерапия – пред- или следоперативна, според изискванията за съответния стадий;
- Проведена таргетна терапия - според изискванията за съответния стадий.

По-детайлно могат да се разглеждат и отделните видове извършени хирургични процедури (диагностични и лечебни, вкл. лимфна дисекция), както и приложените медикаменти (брой курсове, продължителност) за системна терапия, изисквани от стандарта.

Освен степента на придържане към стандартите, на оценка подлежат и резултатите от спазването им, за което като подходящи индикатори може да се използват:

**КАЧЕСТВО НА ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА РАК, РЕЗУЛТАТИ;****Краткосрочни индикатори:**

- усложнения до 30-дни след лечението (сепсис, тром-

**Indicators of the Project EUPHORIC**

A. Cardiovascular diseases and surgery;

**B. Malignancies;**

**B1 Breast Cancer: relative survival rate (medication, life expectancy);**

**B2 Lung Cancer: relative probability of survival (medication, life expectancy);**

**B3 Colon Cancer: relative survival rate (medication, lifetime);**

C. Infectious diseases;

D. Other chronic diseases;

E. Orthopedics;

F. Transplantation;

G. Emergency;

H. Birth and Maternity;

I. Other.

The expert board of MORE 2014 «Behaviour in ovarian cancer» adopted and offered in subsequent monitoring and adherence to evidence-based medical standards - evaluation and control of the following parameters:

**Indicators for diagnostics and treatment, health activities**

- Performed preoperative diagnostic procedures – diagnostic imaging (CT or MRI), serum CA-125;
- Certain histological type and tumor grade;
- A certain stage;
- Surgical treatment performed- as required for the respective stages;
- Conducted chemotherapy - pre- or postoperative, according to requirements of the stage;
- Targeted therapy conducted - as required for the respective stages.

In more details can be seen and different types of surgical procedures performed (diagnostic and treatment ones incl. Lymph node dissection) and the accompanying medication (number of courses, duration) for systemic therapy required by the standard.

Besides the degree of adherence to the standards and the results of compliance will be assessed, for which as appropriate indicators can be used:

**QUALITY OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CANCER, RESULTS;****Short-term indicators:**

- complications at 30 days after treatment (sepsis,

боемболия, сърдечносъдови, др.);

- вътреболничен леталитет;
- леталитет до 30-дни или до 3-месеца след лечението;
- болничен престой;
- стойност на лечението;
- рехоспитализация в рамките на 1 месец.

### **Дългосрочни индикатори:**

- обща преживяемост;
- свободна от заболяване преживяемост;
- честота на рецидивите;
- средно време до рецидив;
- преживяемост след лечение на рецидив;
- клиничко-биологични характеристики – остатъчен тумор след операцията, кръвозагуба, продължителност на операцията, наличие на асцит, серумни нива на СА-125, пърформанс статус, последователност на проведените видове лечения и др.

### **Демографски, социално-икономически, структурни фактори, които трябва да се вземат предвид при оценка на резултатите от спазването на стандартите, са 5-12:**

- Възраст на пациентите;
- Обръщаемост/ползване на услугата от отделни групи;
- Време от диагностицирането до начало на лечението;
- Стадий, в който е диагностицирано заболяването;
- От кого е диагностицирано-ОПЛ, специалист, БЛЗ
- Хистологичен вид и грейд на тумора;
- Вид на лечебното заведение (специализирана онкологична, университетска, многопрофилна или друга болница);
- Обем дейност (брой лекувани годишно) на лечебното заведение или лекуващия екип/лекар;
- Здравноосигурителен статус на пациентите;
- Мобилност на пациентите;
- Удовлетвореност на пациентите от предоставените услуги.

**Индикаторите за оценка са относителните дялове (%) на пациентите, при които е изпълнен съответния аспект, от всички подлежащи.**

Интерпретацията на резултатите от оценката трябва да е внимателна и да става в контекста на цялостната организация на медицинското обслужване, като се има предвид, че може да има и фактори, чието действие не може да се измери.

thromboembolism, heart, etc.);

- In-hospital mortality;
- lethality to 30 days or up to 3 months after treatment,
- hospitalization;
- cost of treatment;
- re-hospitalization within 1 month.

### **Long-term indicators:**

- overall survival;
- disease-free survival;
- relapse rate;
- median time to relapse;
- survival after treatment of relapse;
- clinical and biological characteristics - residual tumor after surgery, blood loss, duration of surgery, presence of ascites, serum levels of CA-125, performance status, conducted sequence of treatments, etc.

### **Demographic, socio-economic, structural factors to be taken into account when evaluating the results of compliance with the standards are 5-12:**

- Age of patients;
- Turnover/use of the service by individual groups;
- Time from the diagnostics to the start of treatment;
- Phase in which the disease is diagnosed;
- From whom it is diagnosed - GP, specialist, medical establishment;
- Histological type and grade of the tumor;
- Type of hospital (oncology, university, or other multi-profile hospital);
- Volume (number treated per year) of the hospital or medical team / physician;
- Health insurance status of patients;
- Patient mobility;
- Patient satisfaction with the services provided.

**Evaluation indicators are the relative shares (%) of patients for whom is completed the relevant aspect of all subjects.**

Interpretation of the results of the evaluation must be careful and take place in the context of the overall organization of health care given that there may be factors which action cannot be measured.

**Приложение 1.**

*Придържане към медицински стандарти, основани на доказателства при овариален карцином – оценка и контрол*

**Придържане към медицински стандарти, основани на доказателства – оценка и контрол**

Въпреки напредъка в диагностиката, лечението и познаването на болестта, пациентите с овариален карцином (ОК) имат сравнително ниска преживяемост. Според последни публикувани данни за Европа<sup>1</sup> петгодишната преживяемост е 38% и варира от 31% в Обединеното кралство и Ирландия до 41% в Северна Европа. Не се наблюдава значимо подобряване на преживяемостта, освен в Източна Европа, където петгодишната преживяемост се увеличава от 32% през периода 1999-2002 г. до 36% през 2005-2007 г. В България тя е 33.4%, за диагностицираните с ОК през 2000-2007 г. Сред основните фактори, които влияят върху преживяемостта на пациентите, е и придържането към медицинските стандарти за лечение – факт, който мотивира онкологичните общества да разработват, актуализират и да следят за спазването на стандарти за диагностика и лечение, основани на доказателства.<sup>2,3</sup> Придържането към приетите стандарти зависи от здравната политика, опита и мотивацията на лекарите, сътрудничеството от страна на пациенти и наличието на необходими ресурси.

**Степен на придържане към медицински стандарти.**

Степента на спазване на стандартите се оценява чрез валидирани индикатори и бенчмакингов анализ, които осигуряват до голяма степен сравнимост на резултатите между отделни лечебни заведения, медицински екипи или региони.<sup>4, 9, 14</sup> Индикаторите трябва да са съобразени както с приетите медицински стандарти, така и със специфичните особености в организацията на медицинското обслужване в съответната държава и достъпната информация, да са съгласувани с експертите в диагностиката, лечението и проследяването на пациенти, да са лесни за интерпретация и да са полезни при необходимост от вземане на решение.

Аспекти, които се анализират при оценка степен на придържане към медицински стандарти за ОК, са: <sup>5, 8, 10-12</sup>

- (1) извършени предоперативни диагностични процедури – образно изследване (КТ или МРТ), серумен CA125;
- (2) определен хистологичен тип и грейдинг на тумора;
- (3) определен стадий;
- (4) проведено хирургично лечение – според изискванията за съответния стадий;
- (5) проведена химиотерапия – пред- или следоперативна, според изискванията за съответния стадий;
- (6) проведена таргетна терапия – според изискванията за съответния стадий.

По-детайлно могат да се разглеждат и отделни извършени видове хирургични процедури (диагностични и лечебни, вкл. лимфна дисекция), както и приложени медикаменти (брой цикли, продължителност) за системна терапия, изисквани от стандарта. Индикатори за оценка са относителните дялове (%) на пациенти, при които е изпълнен съответния аспект, от всички подлежащи.

**Резултати от спазване на медицински стандарти.**

Освен степен на придържане към стандарти, на оценка подлежат и резултатите от спазването им, за което, като подходящи индикатори може да се използват: <sup>5-13</sup>

- (1) краткосрочни индикатори: усложнения до 30 дни след лечението (сепсис, тромбоемболия, сърдечносъдови, др.), вътреболничен леталитет, леталитет до 30 дни или до 3 месеца след лечението, болничен престой, стойност на лечението, рехоспитализации;
- (2) дългосрочни индикатори: обща преживяемост, преживяемост без болест, честота на рецидиви, средно време до рецидив, преживяемост след лечение на рецидив.

**Annex 1.**

*Adherence to evidence-based medical standards in ovarian cancer - assessment and control*

**Adherence to evidence-based medical standards - assessment and monitoring**

Despite advances in diagnosis, treatment and awareness of the disease, patients with ovarian cancer (QA) have relatively low survival. According to the latest published data for Europe<sup>1</sup> five-year survival was 38% and ranged from 31% in the UK and Ireland to 41% in Northern Europe. No significant improvement in survival except in Eastern Europe, where the five-year survival increased from 32% in 1999-2002 to 36% in 2005-2007. In Bulgaria it is 33.4% for diagnosed with ovarian cancer in 2000-2007. Among main factors that influence the survival of patients is the adherence to medical treatment standards - a fact that motivates cancer societies to develop, update and monitor compliance with the standards for diagnosis and treatment based on evidence.<sup>2,3</sup> Adherence to accepted standards depends on health policy, experience and motivation of physicians, cooperation of patients and the availability of necessary resources.

**Degree of adherence to medical standards.** The degree of compliance is assessed by validated indicators and benchmarking analysis that provide largely comparability of results between different hospitals, medical teams or regions.<sup>4,9,14</sup> Indicators must comply with both accepted medical standards and the specific characteristics of the organization of medical services in the country and available information, to be coordinated with the experts in the diagnosis, treatment and follow-up of patients are easy to interpret and are useful in the need for a decision.

Aspects that are analyzed to assess the extent of adherence to medical standards for ovarian cancer are: <sup>5, 8, 10-12</sup>

- (1) preoperative diagnostic procedures performed - imaging (CT or MRI), serum CA125;
- (2) a fixed histological type and grading of the tumor;
- (3) a certain level;
- (4) performed surgical treatment - as required for the respective stages;
- (5) conducted chemotherapy - pre- or postoperative, according to requirements of the stage;
- (6) carried out targeted therapy - as required for the respective stages.

In more details can be seen performed individual types of surgical procedures (diagnostic and treatment incl. Lymph node dissection) and applied medication (number of cycles, duration) for systemic therapy required by the standard. Indicators for evaluation are the shares (%) of patients for whom completed the relevant aspect of all subjects.

**Results of compliance with medical standards.** Besides degree of adherence to standards and the results of compliance must be assessed, for which as appropriate indicators can be used: <sup>5-13</sup>

- (1) short-term indicators: complications up to 30 days after treatment (sepsis, thromboembolism, cardiovascular, etc.), nosocomial mortality, mortality up to 30 days or up to 3 months after treatment, hospitalization, cost of treatment, re-hospitalization;
- (2) long-term indicators: overall survival, disease-free survival, recurrence rate, median time to recurrence, survival after treatment of relapse.

Фактори, които влияят и трябва да се вземат предвид при оценка на резултатите от спазването на стандартите, са 5-12:

- (1) възраст на пациентите; обръщаемост/ползване на отделни групи;
- (2) стадий, в който е диагностицирана болестта; от кого е диагностицирана (ОПЛ, специалист, БЛЗ);
- (3) време от диагностициране до започване на лечение;
- (4) хистологичен вид и грейдинг на тумора;
- (5) клинично-биологични характеристики – резидуален тумор след операция, кръвозагуба, продължителност на операция, наличие на асцит, серумни нива на СА125, пърформанс статус, последователност на проведени видове лечения и др.;
- (6) вид на лечебно заведение (специализирана онкологична, университетска, многопрофилна или друга болница);
- (7) обем дейност (брой лекувани годишно) на лечебното заведение или лекуващия екип/лекар;
- (8) здравноосигурителен статус на пациентите;
- (9) демографски и социално-икономически фактори;
- (10) достъп, мобилност на пациентите;
- (11) удовлетвореност на пациентите.

Интерпретацията на резултатите от оценката трябва да е внимателна и да става в контекста на цялостната организация на медицинското обслужване, като се има предвид, че може да има и фактори, чието действие не може да се измери.

<b>C</b>	Оценката на придържане към медицински стандарти идентифицира различия между региони на местоживеене, лечебни заведения и групи от пациенти, чието влияние върху преживяемостта или други резултати от лечението се препоръчва да бъде допълнително изследвано, за да се прецени нуждата от подобрене на грижата за пациентите в съответна област.
<b>D</b>	За анализирани модели на терапевтично поведение, резултати от лечение и изчисляване на сравними индикатори за оценка на придържане към медицински стандарти се изисква качествена информационна инфраструктура и експертен екип от изследователи.

- *Интерпретацията на резултатите от преценката следва да бъде точна и обективна и да става в контекста на цялостната организация на медицинското обслужване.*
- *За подобрене на качеството на медицинските грижи и преживяемостта на пациентите с овариален карцином се извършва непрекъснато мониториране, оценка и анализ на методите на диагностика и лечение според препоръките на ръководството, основано на доказателства.*

Factors that influence and must be taken into account when evaluating the results of compliance with the standards are 5-12:

- (1) age of the patients; turnover / use of separate groups;
- (2) the state in which the disease is diagnosed; of whom was diagnosed (GP, specialist, medical establishment);
- (3) the time from diagnostics to the start of treatment;
- (4) histological type and grading of the tumor;
- (5) clinical and biological characteristics - residual urine tumor after surgery, blood loss, duration of surgery, presence of ascites, serum levels of CA125, performance status, sequence of treatments carried out, etc.;
- (6) the type of hospital (oncology, university, or other multi-profile hospital);
- (7) volume (number treated per year) of the hospital or medical team / doctor;
- (8) health insurance status of patients;
- (9) demographic and socio-economic factors;
- (10) access, mobility of patients;
- (11) patient satisfaction.

Interpretation of the results of the evaluation must be careful and take place in the context of the overall organization of health care, given that there may be factors whose effect can not be measured.

<b>C</b>	Assessment of adherence to medical standards identify differences between regions of residence, hospitals and patient groups whose influence on survival or other outcomes of treatment is recommended to be further examined to assess the need for improvement of patient care in the appropriate field..
<b>D</b>	To analyze the patterns of therapeutic approach, outcomes and calculating comparable indicators for assessing adherence to medical standards required quality information infrastructure and expert team of researchers.

- *Interpretation of the results of the assessment should be accurate and objective and be in the context of the overall organization of medical services.*
- *To improve the quality of care and survival of patients with ovarian cancer is carried out continuously monitoring, evaluation and analysis of the methods of diagnosis and treatment as recommended by evidence-based management.*

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Грива Х., С. Христова, Т.Чолакова, Здравни индикатори, София, 2000.  
Griva H., S. Hristova T.Cholakova, Health indicators, Sofia, 2000.
2. Петрова Зл., К. Чамов, Ст.Гладилов, Качество в здравеопазването – съвременни измерения и тенденции, Health media, София, 2008;  
Petrova Zl., K. Tchamov, St.Gladilov, Quality in health care - modern dimensions and trends, Health media, Sofia, 2008;
3. Петрова Зл., Стр. Генов, Управление на здравната система, Health media, София, 2013  
Petrova Zl., P. Genev Management of the health system, Health media, Sofia, 2013;
7. Lederhmann JA et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial
4. Шипковенска Е., Л.Георгиева, Г.Генчев, П.Димитров, Й.Борисова, Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства, Делфи, София, 2003;  
Shipkovenska E., L. Georgiev, G. Genchev, P. Dimitrov, Y. Borisova Applied epidemiology and evidence-based medicine, Delphi, Sofia, 2003;
5. EUROSTAT, Публикации. Анализи. База данни. www.epp.eurostat.ec.europa.eu;
6. De and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgDe Angelis R et al. for the EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe in the first decade of the 21st century: results of the EUROCARE-5 study. LancetOncol 2013, Published online: 05.12.2013, [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70546-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70546-1/abstract)



- ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24(6):vi24-vi32, 2013
8. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013
  9. Lipscomb J et al. Comparing cancer care, outcomes, and costs across health systems: charting the course. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013 (46):124-130
  10. Bristow RE et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecologic Oncology* 115 (2009):334-338
  11. Bristow RE. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecologic Oncology* 112 (2009):1-3
  12. Bristow RE et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 112 (2009):265-274
  13. Bristow RE et al. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecologic Oncology* 118 (2010):262-267
  14. Van de Laar R et al. External validation of three prognostic models for overall survival in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer* (2014) 110, 42-48
  15. Phippen NT et al. Surgical outcomes in a low volume military treatment facility. *Gynecologic Oncology* (2013) 131:158-162
  16. Bristow RE et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Ostet Gynecol* (2013) 121(6):1226-34
  17. Bristow RE et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* (2013) 105(11):823-32
  18. Aletti et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-Institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecologic Oncology* (2007) 107:99-106  
alin JL, Schneider EC, Epstein AM, Adams J, Emanuel EJ, and Kahn KL, "Results of the National Initiative for Cancer Care Quality: How Can We Improve the Quality of Cancer Care in De Angelis R, et al. Cancer survival in Europe in the first decade of the 21st century: results of the EURO CARE-5 study. *Lancet Oncol* 2013; Available at: [www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70546-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70546-1/abstract)
  19. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): vi24-vi32,
  20. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013; Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  21. Lipscomb J, et al. Comparing cancer care, outcomes, and costs across health systems: charting the course. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013; 46: 124-130
  22. Bristow RE, et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gyn Oncol* 2009; 115: 334-338
  23. Bristow RE. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gyn Oncol* 2009; 112 :1-3
  24. Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gyn Oncol* 2009; 112: 265-274
  25. Bristow RE, et al. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gyn Oncol* 2010; 118: 262-267
  26. Van de Laar R, et al. External validation of three prognostic models for overall survival in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Brit J Cancer* 2014; 110: 42-48
  27. Phippen NT, et al. Surgical outcome and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgery in a low volume military treatment facility. *Gyn Oncol* 2013; 131: 158-162
  28. Bristow RE, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Ostet Gynecol* 2013; 121 (6): 1226-1234
  29. Bristow RE, et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (11): 823-832
  30. Aletti, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-Institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gyn Oncol* 2007; 107: 99-106
  31. Malin JL, et al. Results of the National Initiative for Cancer Care Quality: How can we improve the quality of cancer care in the United States? *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 626-634

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Златица Петрова  
Факултет по обществено здраве,  
МУ- София

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. Zlatitsa Petrova, MD, PhD  
Public Health Faculty,  
Medical University, Sofia

## ПЛАНИРАНЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Емилия Кафеджиева - Делчева  
Регионална здравна инспекция – Смолян

### РЕЗЮМЕ

Определянето на потребностите от човешки ресурси е проблем със стратегическо значение. От неговото правилно решаване зависи постигането на целите на една организация.

В настоящата статия се разглеждат основни аспекти, свързани с планирането на човешките ресурси. Планирането на човешки ресурси стои в основата на цялостната дейност от управлението на персонала.

Планирането на човешки ресурси в организацията е процес, който се осъществява в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен период от време. Това е процес, предхождащ процесите на подбор и наемане на служители.

**Ключови думи:** човешки ресурси, управление, планиране, здравеопазване

### ВЪВЕДЕНИЕ

Във всяка здравеопазна система основен ресурс са хората, които наричаме с общото наименование човешки ресурси. В съвременните условия на функциониране на здравеопазните системи непрекъснато намира потвърждение водещото място и ролята на човешките ресурси. (3)

Системата за управление на човешките ресурси в здравната организация включва разнообразни компоненти, които са обект на анализ при определяне на нейната ефективност. Елементите в тази система са всички дейности, които трябва да се осъществят в неговите рамки.

В литературата се срещат различни решения за групиране на тези дейности, според които основните елементи (дейности) се разделят на два етапа: до назначаване на работа и в хода на изпълнение на служебните задължения. В първият етап се включват дейностите по: планиране на персонала, анализ и проектиране на длъжностите, набиране и подбор на кандидатите и назначаване на работа. Във втория етап влизат всички дейности след назначаване на работа и те включват: оценяване/ атестиране на персонала, обучение и кариерно развитие на наетия персонал, мотивация; осигуряване на здравословни и безопасни условия на труд, трудови отношения.

Един от елементите на мениджмънта на човешките ресурси в здравеопазването е планирането на персонала.

## PLANNING OF HUMAN RESOURCES IN HEALTHCARE

Emilia Kafedjieva - Delcheva  
Regional Health Inspection, Smolyan

### ABSTRACT

The definition of the needs for human resources is a problem with strategic importance. The achievement of the aims of an organization depends on its correct solution.

Basic aspects, connected to the planning of human resources, are being examined in the current article. The planning of human resources is the basis of the overall activity of the management of the staff.

Planning of human resources is a process which is accomplished in short-term, middle-term, and long-term period of time. This is also the process that precedes the processes of selection and hiring of employees.

**Keywords:** human resources, management, planning, healthcare

### INTRODUCTION

In any health care system people are still the most important asset known as human resources. In modern conditions of health systems performance both the leading function and the role of human resources are constantly confirmed.(3)

The management of human resources in the healthcare organization includes various components that are subject to analysis in determining its effectiveness. The elements in this system are all activities that must be carried out within its framework.

In the literature there have been found different solutions for grouping these activities, according to which the main elements (activities) are divided into two stages: the first one addresses the employment and the second one is related to the performance of official duties. The first stage includes the following activities: personnel planning, analysis and design of positions, recruitment and selection of candidates, and hiring. The second stage includes all the activities after hiring that covers: evaluation / appraisal of staff, training and career development of employees, motivation; ensuring healthy and safe working conditions, labor relations.

One element of human resources management in healthcare is staff planning.

### **Същност на планирането на човешките ресурси**

Планирането на човешки ресурси стои в основата на цялостната дейност по управлението на персонала. Според W. Wolker планирането е „процес на анализиране на организационните потребности от човешки ресурси в изменящите се условия и развитие на дейността за задоволяване на тези потребности“ (8)

Кадровата политика на всяка здравна организация е резултат от мисията и целите ѝ. Имайки предвид факта, че съвременните здравеопазни системи са в процес на непрекъсната промяна, потребностите на населението от здравни услуги непрекъснато нарастват, а наличните ресурси, включително и човешки, са ограничени, правят процеса по планиране на работната сила особено сложен (5)

Съгласно съществуващите определения и класификации за същността на управлението на човешките ресурси и функциите и дейностите, които то включва, планирането е управленска функция, която се осъществява посредством оперативните функции и дейности, свързани с управлението на човешките ресурси.

Планирането на системата от човешките ресурси е относително самостоятелна управленска функция, но от друга страна, тя е тясно свързана с планирането на другите елементи от дейността на организацията: производство, маркетинг, иновации, инвестиции, финанси и други. Планирането на необходимите човешки ресурси по количествени и качествени характеристики и тяхното осигуряване, стимулиране и развитие се предопределя от развитието на организацията, от нейните стратегически цели и планове за основната ѝ дейност, инвестициите и другите дейности, и ресурси. Същевременно, планирането в областта на човешките ресурси предопределя ефективността на всички дейности в организацията, нейната стабилност, организационна култура и други (1)

Планирането на човешките ресурси в здравеопазването е определяне на точния брой хора с определени качествени характеристики за съответните работни места за всеки даден момент от развитието на организацията или като система за намиране на съответствието между потребностите на организацията от работна сила и наличността на човешки ресурси вътре в здравната организация. При планиране на човешките ресурси в здравеопазването е необходимо да се отчитат някои специфични особености:

- хората не се наемат за еднократна употреба и решенията, които се вземат за тях имат дълготрайно последици както за здравната организация, така и за самите тях;
- структурните звена в здравната организация имат необходимост не от човешки ресурси изобщо като понятие, а от хора с определени качества, професионални знания, комуникативност и умения за работа в екип;
- хората имат специфични и разнообразни потребности и интереси, които ги мотивират към определено поведение. (1)

Прогнозата за предлагането на труд е планиране на това каква част от персонала ще остане да работи в лечебното

### **Essence of human resources planning**

The planning of human resources is the basis of the overall activities on staff management. According to W. Wolker, planning is „the process of analyzing the organizational needs of human resources in the changing conditions and development of activities to meet these needs“ (8)

Personnel policy of any health organization is the result of the mission and objectives. Given the fact that modern health systems are under constant change, the needs of the population from health services is constantly increasing and available resources, including human ones, are limited, make process of workforce planning particularly complex. (5)

According to existing definitions and classifications of the nature of human resource management functions and activities it includes, planning is a management function which is implemented through operational functions and activities related to human resources management.

Planning of the human resources management system is relatively independent management function, but on the other hand, it is closely related to the planning of the other elements of the organization's activities: production, marketing, innovation, investment, finance and others. Planning the necessary human resources in quantitative and qualitative characteristics and their security, stimulation and development is determined by the development of the organization, its strategic objectives and plans for its main business, investment and other activities and resources. At the same time, planning in the field of human resources determines the effectiveness of all activities in the organization, its stability, organizational culture and others. (1)

Human resource planning in healthcare is to determine the exact number of people with certain quality characteristics for the suitable jobs for any given moment of the organization development or being a system to find a correlation between the needs of the organization of labor and the availability of human resources in health organization. Planning of human resources for health is necessary to take into account specific features:

- People are not employed for just one day and decisions that are made about them have long-term consequences for the health organization and for themselves;
- Generally, structural units of the healthcare organization do not need of human resources as a concept, but recruiters should possess certain qualities, professional knowledge, communication skills and be effective team players;
- People have specific and diverse needs and interests that motivate them to certain behavior. (1)

Forecasting the labor supply is planning what part of the staff will remain to work in the hospital in the coming

заведение през следващите години и кои, и колко служители ще го напуснат по едни или други причини. За тази цел е необходимо на всяко полугодие да се прави анализ на състоянието и движението на човешки ресурси в лечебното заведение, прогнозиране на движението на персонала и съставяне на план за предлагане на труд.

Текуществото на персонала е трудно за предвиждане, тъй като изборът и решението принадлежи на отделния индивид и се определя от редица социални, икономически, финансови, психологически и семейни фактори. Това прави трудно прогнозирането. Затова се използват различни подходи:

- проучване на мненията и настроенятия на работещите в здравеопазната система за нагласата да напуснат по собствено желание;
- анализ и оценка на текуществото през последните години и на причините и факторите, довели до това;
- прогнозиране на евентуалното текущество (1).

### **Цели при планиране на човешките ресурси**

Целите, които дейността „планиране на човешките ресурси“ поставя пред организацията, включват (4) :

- Поддържане на баланс между потребностите от човешки ресурси и възможностите на организацията да ги задоволи. Този проблем е пряко свързан с предстоящите промени в организацията и разкриването на нови работни места, за които не са предвидени възможности за тяхното осигуряване. В случай, че ръководството на организацията предпочете вътрешните източници на човешки ресурси (повишаване, трансфер, ротация), то ще гарантира заетостта и повиши мотивацията на изпълнителите. При втора стратегия – избор на външни източници, като се пренебрегнат възможностите на наличния персонал, ще се стигне до неблагоприятни последствия: текущество, стрес на работното място, конфликти и демотивация на професионално пригодните служители. Именно планирането на човешките ресурси ще осъществи поддържане на баланса между двете стратегии.
- Сигурност на социалната организация. Тя се отразява съществено на ефективната дейност на организацията. Сигурността е гарантирана, когато са известни потребностите от човешки ресурси и източниците за тяхното задоволяване. В случай на напускане, пенсиониране и други движения на персонала в здравната организация, които са предвидени в плана на човешките ресурси, се провеждат предварително процедури по набиране, подбор и ориентация на работната позиция, за да не се прекъсва дейността в организацията.
- Стабилност на социалната организация. Изразява се в постоянна заетост на работещите в организацията и планиране задържането на висококвалифицирания персонал в нея. Тя се постига чрез стратегията и политиката при управление на човешките ресурси, като се планират действия по: обучение, обогатяване и разширяване на работните позиции.
- Производителност на труда. Тя е основата при определяне потребностите от човешките ресурси в орга-

years and who, and how many employees will leave it on for some reason. For this purpose it is necessary every six months to analyze the status and movement of human resources in the medical establishment, forecasting the movement of personnel and drafting a plan for labor supply.

Staff turnover is difficult to be predicted, as the choice and the decision belongs to the individual for himself and is determined by a number of social, economic, financial, psychological and family factors. This makes forecasting difficult. Therefore, different approaches have been used:

- Study of the opinions and attitudes of employees in the healthcare system of the attitude to leave on their own accord;
- Analysis and evaluation of turnover in recent years and the reasons and factors that led to this;
- Predicting potential turnover (1).

### **Objectives in human resource planning**

Objectives that «human resources planning» activity sets towards the organization include (4):

- Maintaining a balance between the needs of human resources and organizational capability to satisfy them. This problem is directly related to the upcoming changes in the organization and creation of new jobs, to which are not provided opportunities for their insurance. If case the leadership of the organization prefers internal sources of human resources (promotion, transfer, rotation), it will safeguard employment and increase the motivation of performers. In the second strategy - choice of external sources, ignoring the capabilities of existing staff will result in adverse consequences: turnover, workplace stress, conflict and lack of motivation of professionally appropriate staff. Namely human resources planning will make maintaining the balance between the two strategies.
- Security of social organization. It affects significantly the effective operation of the organization. Security is guaranteed when certain needs of human resources and sources of their satisfaction are known. In the event of resignation, retirement and other movements of personnel in the health organization provided for in the plan of human resources, procedures of recruitment, selection and orientation of the working position shall be carried out in advance to ensure the continuity in the organization.
- Stability of social organization. It is expressed in permanent employment of workers in the organization and planning the retention of highly qualified personnel in it. It is achieved through the strategy and policy in the management of human resources as actions are planned: education, enrichment and expansion of working positions.
- Labour productivity. It is the basis for determining the

низацията. Чрез планиране на човешките ресурси се постига реализирането на високата производителност на труда (9).

### **Най-често прилаганите подходи за планиране на работна сила са:**

- Планиране по пътя на декомпозиране в целите в под-цели, звена, отдели и хора.

По този начин могат да се планират човешките ресурси в количествен и качествен аспект за всяко структурно звено, а също така и конкретните задачи, стоящи за изпълнение пред служителите, необходимото образование и квалификация, които трябва да притежават те.

За основа на това се използват длъжностните характеристики и резултати от анализи и проектиране на труда.

- Планиране на потребностите „отдолу-нагоре“ и „отгоре-надолу“. Чрез този подход се определя общата потребност от персонал в количествено и качествено отношение за цялата организация и по отделни звена, както и за заместване на пенсиониращи се и напускащи по собствено желание служители или поради вътрешни движения на персонала – преназначаване и повишаване в йерархията. (8)

В съвременното динамично състояние на здравеопазването при планирането на потребностите от персонал се съчетават експертни методи, които дават възможност на базата на оценки на специалисти да се определи общата потребност от персонал за съответната организация. Прилага се също така и математическата или статистическата зависимост между потребностите от човешки ресурси и развитието на организацията.(6,10)

Върху предлагането на труда в организацията най-голямо влияние оказват външното и вътрешното движение:

- външно движение – напускането на персонал, което може да е резултат от закриване на работни места, поради пенсиониране, продължаване на образованието, с откъсване от производствения процес, смърт;
- вътрешно движение – в резултат на повишаване в длъжност, преместване в рамките на организацията, преминаване от една категория персонал в друга.

### **Видове планиране на човешките ресурси в здравеопазването**

В зависимост от динамиката на развитие на здравната организация, интензивността на промените в равнището и структурата на нейното производство, технологии и техника, организацията на производството, планирането на човешките ресурси може да бъде от гледна точка на периода, който обхваща – дългосрочно (стратегическо), средносрочно и краткосрочно (оперативно) (9):

- Дългосрочни (стратегически) планове – с период на действие над 5 години. Те са свързани с очакванията за измененията в характеристиките на персонала и бъдещите наличности от човешки ресурси (2)
- Средносрочни планове – с период на действие от 2 до 5 години. В тях се планират свободните работни

needs of human resources in the organization. Realization of high labor productivity is achieved through human resource planning (9).

### **The most commonly used approaches to workforce planning are:**

- Planning the path of decomposition in sub-objectives, units, departments and people.

Thus can be planned human resources in quantitative and qualitative terms for each structural unit, as well as specific tasks for implementation to employees necessary education and qualifications they should possess.

On this basis, job descriptions and results of analyses and design work are used.

- Planning needs „bottom-up“ and „top-down“. This approach defines the general staff requirements in quantitative and qualitative terms for the entire organization and individual units and the replacement of retiring and leaving at own will employees or due to internal movements of personnel - reassignment and promotion in the hierarchy. (8)

In the current dynamic state of health planning needs of staff combine expertise and methods that enable the basis of estimates of experts to determine the total staff demand for the organization. Mathematical or statistical correlation shall also be applied between the needs of human resources and organizational development. (6, 10)

On the labor supply in the organization the greatest influence is exerted by external and internal movement:

- External movement - staff leaving that may be a result of job losses due to retirement, continuing education, with detachment from the manufacturing process, death;
- Internal movement - as a result of promotion, transfer within the organization from one staff category to another.

### **Types of human resource planning in healthcare**

Depending on the dynamics of healthcare organization, the intensity of changes in the level and structure of its production, technology and equipment, the organization of production and human resources planning can be in terms of the period covered - long-term (strategic), medium- and short-term (operational) (9):

- Long-term (strategic) plans - a period exceeding five years. They are related to expectations of changes in the characteristics of staff and future availability of human resources (2)
- Medium-term plans - with a duration of 2 to 5 years. They planned the vacancies as the information is used by development plans.
- Short-term (operational) plans - a period of up to two

места, като информацията се ползва от плановете за развитие.

- Краткосрочни (оперативни) плановете – с период на действие до 2 години. Представяват информация за наличния персонал на организацията и движението на същия, респ. промените, свързани със съкращения, уволнения, пенсиониране, повишаване и др.

Трите вида плановете могат да бъдат обвързани в една система – взаимно развиващи се, уточняващи и детайлизиращи се или да участват самостоятелно, в зависимост от обекта на планиране (9).

Във всяка организация процесът на планиране на човешките ресурси е специфичен. Съществуват случаи, в които успешното изпълнение на разработените плановете е затруднено, поради появата на съпротива срещу промяната, недостиг на ресурси и време, както и действието на различни смущаващи фактори. Преодоляването на трудностите е свързано с повишаване ефективността на комуникациите между отделните нива на управление, разширяване на участието на персонала в плановия процес и осигуряване на непрекъснатост на планирането (7).

Определянето на потребностите от човешки ресурси е проблем със стратегическо значение. От неговото правилно решаване зависи постигането на целите на една организация. Определянето на потребностите от човешки ресурси е прогнозна дейност по определяне на количествените и качествените параметри на работната сила, необходима на организацията за постигане на нейните цели.

Логическо начало на дейността по определяне на потребностите от човешки ресурси е събирането, систематизирането и анализът на информацията, необходима за изготвянето на прогнозите. Това обикновено са данни за целите и плановете на организацията, за състоянието и тенденциите в производителността на труда, за използването на работната сила, за организационната структура, за състоянието на пазара на труда, за нормативните изисквания в областта на труда. Информацията, осигурена чрез предварителния анализ, става основа за определяне на потребностите на организацията от човешки ресурси. Впоследствие се подготвя серия от последователни разчети за общите, допълнителните и реалните потребности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В здравеопазването мениджмънтът на човешките ресурси е особено важен, тъй като човекът е в центъра на системата, той е едновременно създател и консуматор на медицински услуги.

Възприемането на човешкия ресурс като основен фактор на конкурентоспособността на съвременната здравна организация, участието му във формирането на здравната политика, изпълнението на здравните дейности, създаването от него качество на здравния продукт, резултатите от неговата професионална дейност, определят фокуса към човешкия фактор в здравеопазването като изключително важен.

Планирането на човешките ресурси има за задача да създаде по-добри възможности за използване на наетата работна сила, чрез повишаване ефективността от всички дейности, свързани с управлението на човешките ресурси.

years. They give information about existing staff of the organization and movement of the same, respectively, changes related to the layoffs, dismissals, retirement, promotion, etc.

Three types of plans can be linked into one system – mutually developing, specifying and detailing or entering individually, depending on the subject of planning (9).

The process of human resource planning is specific for each organization. There are cases in which the successful implementation of the developed plans is difficult, due to the emergence of resistance to change, lack of resources and time, and the effects of various confounding factors. Overcoming the difficulties is associated with increasing the efficiency of communication between different levels of government, expanding the participation of staff in the planning process and ensuring continuity planning (7).

The identification of the human resources is a problem of strategic importance. The objectives of an organization depend from its correct solution. The identification of the human resources is an estimated activity in determining the quantitative and qualitative parameters of the workforce required for the organization to achieve its objectives.

Logical start of operations in determining the needs of human resources is the collection, systematization and analysis of information necessary for the preparation of forecasts. These are usually data for the purposes and plans of the organization, status and trends in labor productivity, the use of the workforce, organizational structure, the state of the labor market, for regulatory requirements in the field of labor. Information provided by the preliminary analysis became the basis for determining the needs of the organization of human resources. Subsequently, A series of successive estimates of the total additional and real needs has been prepared.

## CONCLUSION

In health care, human resources management is particularly important as it is person-centered system; he is both creator and consumer of medical services.

Perception of human resources as the key competitive factor of modern health organization, their participation in tailoring health policy, implementation of health activities, creating quality health product, the results of his professional activity addresses the focus to the human factor in health care as extremely important.

Human resource planning aims to create better opportunities for the use of hired workforce by increasing the efficiency of all activities related to human resources management.

## КНИГОПИС

1. Анализ „Развитие и реализация на човешките ресурси в отрасъл „Здравеопазване“ на КНСБ по Проект „Сигурност чрез закона, гъвкавост чрез колективното трудово договоряне“
2. Армстронг М., Управление на човешките ресурси, Делфин прес, 1993
3. Борисов В., Здравен мениджмънт, Филвест, С., 2009
4. Бояджиев Др., Как да търсим и намерим работа. С., 1996
5. Захов Вл., Стратегии и модели на управление на човешките ресурси в лечебните заведения, Симелпрес, С., 2011
6. Захов Вл., Управление на професионалната кариера на медицинските специалисти – част от ефективния мениджмънт на човешките ресурси в лечебните заведения, Здравен мениджмънт, Филвест, С., 2009
7. Пипер Р., К. Рихтер., Мениджмънт. Управление на прехода. С., 1993
8. Радев, Е., Кр. Визев, Р. Янева, М. Визева. Човекът в центъра на здравеопазватата система – създател и консуматор на медицински услуги, в сб. материали от XXXII Научно-технологична сесия „Контакт 2013“ на ИНГА, С., 2013 г., изд. ТЕМТО, 289-295 с.
9. Харизанова М., Др. Бояджиев, Н. Миронова. Управление на човешките ресурси. Инвестиция в бъдещето, Авангард Прима, С., 2006
10. Христова Т., Мениджмънт на човешките ресурси, Princeps, 1996.

**Адрес за кореспонденция:**

Емилия Кафеджиева – Делчева  
 Главен инспектор «Контрол на лечебни заведения за болнична помощ» /КЛЗБП/  
 Регионална здравна инспекция – Смолян,  
 гр. Смолян, бул. България - 26, Емилия  
 тел.: 0877895556.

## REFERENCES

1. Analysis “Development and implementation of human resources in the Healthcare sector” by the Project “Security through law, flexibility through collective bargaining” of the Confederation of Independent Trade Unions in Bulgaria (CITUB)
2. Armstrong M., Human Resources Management, Dolphin Press, 1993
3. Borisov B., Health Management, Filvest, Sofia, 2009
4. Boyadzhiev Dr., How to search and find a job. Sofia, 1996
5. Zahov Vl., Strategies and models of human resources management at hospitals Simelpres, Sofia, 2011
6. Zahov Vl., Career management of medical professionals - part of the effective management of human resources in health institutions, Health Management, Filvest, Sofia, 2009
7. Pepper R., K. Richter., Management. Managing the transition. Sofia, 1993
8. Radev, E., Kr. Vizev, R. Yaneva, M. Vizeva. The person-centered healthcare system – creation and consumption of medical services, Proceedings from the HXXII science and technology session «Contact 2013» INGS, Sofia, 2013, Ed. TEMTO, p. 289-295
9. Harizanova M., Dr. Boyadzhiev, N. Mironova. Human resources management. Investment in the future, Avangard Prima, Sofia, 2006
10. Hristova T., Human Resource Management, Princeps, 1996.

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. Zlatitsa Petrova, MD, PhD  
 Public Health Faculty,  
 Medical University, Sofia  
 Regional Health Inspection, Smolyan

## СРАВНИТЕЛНИ ОЦЕНКИ НА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЦЕЛЕВИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ ТЕРАПИИ

Тони Веков<sup>1</sup>, Петко Салчев<sup>2</sup>, Надя Велева<sup>3</sup>,  
Евгени Григоров<sup>4</sup>, Христина Лебанова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве, Търговска лига - Национален аптечен център;

<sup>2</sup>Национален център по обществено здраве и анализи;

<sup>3</sup>Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве;

<sup>4</sup>Регионална здравноосигурителна каса, София-град;

<sup>5</sup>Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве

### РЕЗЮМЕ

Високите цени на целевите ТКИ терапии предизвикват ожесточени дебати както в България, така и в икономически развитите страни. Всички въпроси относно разходната ефективност на ТКИ терапията мотивират редица изследователи да проучват съотношението на разходите и ползите. Липсва обаче изчерпателен анализ, който да даде актуална информация за разходната ефективност на всички ТКИ терапии и обективизиране на процеса по вземане на решения за реимбурсирането им в България.

Нашият колектив реализира изчерпателен анализ на публикуваните международни данни относно разходната ефективност на целеви орални онкологични терапии, базирани на тирозинкиназни инхибитори. Целта на анализа е подпомагане на решенията на НСЦРЛП в България относно включване на ТКИ терапии в ПЛС, както и задаване на отправна точка за адаптиране и актуализиране на данните от фармакоикономическите оценки.

**Ключови думи:** оценка на здравните технологии, икономически анализ, лекарствена политика

### УВОД

НТА /Health Technology Assessment/ дава насоки на база на доказателства за ценообразуването и реимбурсирането на здравните технологии и лекарствените терапии. Целта е да се идентифицират онези здравни стоки и услуги, които предлагат най-голяма стойност за единица разход.

Съвременното развитие на здравната политика в страните от ЕС все по-често ограничава произволните решения

## COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY AND COST-EFFECTIVENESS OF TARGETED CANCER THERAPY

Toni Vekov<sup>1</sup>, Petko Salchev<sup>2</sup>, Nadya Veleva<sup>3</sup>,  
Evgeni Grigorov<sup>4</sup>, Hristina Lebanova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medical University, Pleven, Faculty of Public Health, Trade League - National Pharma Center

<sup>2</sup>National Center of Public Health and Analyses

<sup>3</sup>Medical University, Pleven, Faculty of Public Health

<sup>4</sup>Regional Health Insurance Fund, Sofia-city

<sup>5</sup>Medical University, Pleven, Faculty of Public Health

### ABSTRACT

The high prices of the targeted TKI therapies cause fierce debates in Bulgaria and in economically developed countries. All questions about the cost-effectiveness of TKI therapies motivate a number of researchers to examine the ratio of costs and benefits. However, no comprehensive analysis is available to provide updated information about the cost-effectiveness of all TKI therapies and objectify the decision-making process on reimbursement in Bulgaria.

Our team implemented a comprehensive analysis of published international data on cost-effectiveness of oral targeted cancer therapies based on tyrosine kinase inhibitors. The purpose of the analysis is to support the decisions of the NCPRMP in Bulgaria to include TKI therapies in the PdL and set the starting point for adapting and updating of pharmacoeconomic evaluations.

**Keywords:** health technology assessment, economic analysis, drug policy

### INTRODUCTION

Health Technology Assessment provides guidance based on evidence of pricing and reimbursement of health technologies and drug therapies. The aim is to identify those health goods and services that offer the highest value per unit cost.

Modern development of health policy in the EU increasingly has limited the arbitrary decisions about reimbursement and free pricing of health technologies



за реимбурсиране и свободно ценообразуване на здравни технологии и лекарствени терапии, като се прилагат сравнителни оценки на терапевтичната ефикасност, безопасност и разходна ефективност на предлаганите здравни продукти. Този процес в България, към началото на 2015 г., е проходящ и няма реално влияние върху управлението и контрола на публичните здравни разходи. В резултат на това общата добавена здравна стойност за пациентите в нашата страна от медицинските интервенции и лекарствените терапии е неизвестна. Това прави невъзможна обективната оценка на здравната и лекарствената политика, които единствено регистрират ежегоден ръст на разходите, без дори да е направен опит на оценяване на обществените здравни резултати.

В България първите стъпки за нормативно въвеждане на HTA се предприемат от Министерство на здравеопазването в началото на 2015 г., с предложение за промени на ЗЛПХМ и въвеждане на задължително оценяване на здравните технологии, когато се отнася за включване в ПЛС на лекарствените продукти с ново международно непатентно наименование. Въведена е и първата нормативна дефиниция на HTA в българското законодателство – „HTA е форма на политика в областта на научните изследвания, която проучва краткосрочните и дългосрочните резултати, свързани с прилагането на здравните технологии и има за цел да предостави информацията относно алтернативните здравни стратегии”.

Статията има за цел да подпомогне процеса на въвеждане на HTA в България чрез анализ на настоящата ситуация, анализ на добрите практики за провеждане и докладване на HTA и анализ на приложението на HTA за целеви онкологични терапии. Докладът също така демонстрира нуждата от промени в начина, по който НЗОК използва актуалните медицински стандарти на научните професионални дружества и предоставя сравнение с терапевтични препоръки, които други здравни фондове използват за някои противотуморни медикаменти, базирани на решението си на фармакоикономически данни.

## ЦЕЛЕВИ ТЕРАПИИ, БАЗИРАНИ НА ТИРОЗИНКИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ

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

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

Ефективността на ТКИ при лечение на онкологични за-

and drug therapies, applying comparative assessments of therapeutic efficacy, safety and cost-effectiveness of the delivered health care products. This process in Bulgaria, at the beginning of 2015, is nascent and has no real influence over the management and control of public health expenditure. As a result, the total added value for health care for patients resulting from medical interventions and drug therapies is unknown in our country. This makes it impossible for an impartial assessment of the health and drug policy that only has registered annual growth of costs, without making even an attempt to assess the public health outcomes.

In Bulgaria the first steps for enforcement of HTA is undertaken by the Ministry of Health in early 2015 with a proposal for amendments to the Law on Medicinal Products in Human Medicine (LMPHM) and the introduction of obligatory assessment of health technologies in the case of on the Positive Drug List (PDL) of medicinal products with a new international non-proprietary name. The first legal definition of HTA in Bulgarian legislation has been introduced - «HTA is a form of policy in the field of researches, which examines the short- and long-term outcomes related to the implementation of health technology and aims to provide information on alternative health strategies.»

This article aims to help the process of introduction of HTA in Bulgaria by analyzing the current situation, best practices for the conduction and reporting of HTA and analysis of the application of HTA for targeted cancer therapies. The report also demonstrates the need for changes in the way the NHIF makes use of current medical standards of the scientific professional societies and provides a comparison with therapeutic recommendations that other health funds use for some anticancer drugs, basing their decisions on pharmacoeconomic data.

## TARGETED THERAPIES BASED ON TYROSINE KINASE INHIBITORS

Targeted cancer therapy acts on a specific molecular target, which is involved in the growth and progression of cancer. Most targeted oral therapies are based on small molecules that inhibit the enzyme tyrosine kinase responsible for activation of a plurality of proteins in a cancer cell through signal transduction [1]. Activation of the proteins is realized by their phosphorylation. Inhibition of the enzyme tyrosine kinase leads to inhibition of the catalytic activity of different growth factors receptors.

Numerous tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are now used as potent antitumor agents that block various receptors - HER2, EGFR, FGFR, PDGFR, VEGFR, etc. [2].

The effectiveness of the TKIs in the treatment of cancer varies widely - from relatively modest benefits as the treatment of colorectal cancer with regorafenib or treating renal cell carcinoma with pazopanib, a significant

болявания варира в широки граници – от относително скромни ползи, като лечението на колоректален карцином с regorafenib или лечение на бъбречноклетъчен карцином с razoranib, до значително клинично подобрение с imatinib, водещо до дългосрочна ремисия при хронична миелоидна левкемия (3). От перспективата на пациента целевите орални ТКИ терапии са по-удобни от инфузионните лекарствени терапии, което може да доведе до подобрено качество на живот. От друга гледна точка обаче, оралните терапии имат някои недостатъци спрямо инфузионните. Първо, отговорността за прилагането на лекарствената терапия се измества от болниците и онколозите към дома на пациента, където има малък или никакъв контрол на спазването на предписания дозов режим и неадекватен мониторинг на нежеланите лекарствени реакции. Второ, от гледна точка на финансиращите институции съществува осезаемо напрежение относно ръста на разходите, свързани с ТКИ терапите и тяхната разходна ефективност. Много от тези терапии се оценяват в диапазона на няколко хиляди евро месечно и по този начин дългосрочното лечение с високоценови лекарствени продукти води до финансови дефицити на здравните системи (4).

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

Високите цени на целевите ТКИ терапии предизвикват ожесточени дебати както в България, така и в икономически развитите страни. Например решението да се реимбурсира imatinib за пациенти с хронична миелоидна левкемия в Англия се критикува като „финансово решение без обществено оправдание“ (6). Подобни тревоги се изразяват и в други страни с утвърдени постижения във фармакоикономическите оценки – реимбурсиране на vemurafenib при лечение на меланом в Австралия (7), на sorafenib за лечение на бъбречноклетъчен карцином в Канада (8) и др. Всички въпроси относно разходната ефективност на ТКИ терапите мотивират редица изследователи да проучват съотношението на разходите и ползите. Липсва обаче изчерпателен анализ, който да даде актуална информация за разходната ефективност на всички ТКИ терапии и обективизиране на процеса по вземане на решения за реимбурсирането им в България.

Нашият колектив реализира изчерпателен анализ на публикуваните международни данни относно разходната ефективност на целеви орални онкологични терапии, базирани на тирозинкиназни инхибитори. Целта на анализа е подпомагане на решенията на НСЦРЛП в България относно включване на ТКИ терапии в ПЛС, както и задаване на отправна точка за адаптиране и актуализиране на данните от фармакоикономическите оценки.

Извършено е литературно търсене в следните бази данни:

- PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)),
- Cochrane Library ([www.thecochranelibrary.com /view/](http://www.thecochranelibrary.com/view/)

clinical improvement with imatinib, resulting in long-term remission in chronic myeloid leukemia [3]. From the perspective of the patient targeted oral TKI therapies are more comfortable than infusion therapies, which can lead to improved quality of life. From another perspective, however, oral treatments have some disadvantages compared to infusion therapies. First, the responsibility for the implementation of drug therapy shifts from hospitals and oncologists to the patient's home, where there is little or no control of adherence to the prescribed regimen and inadequate monitoring of adverse reactions. Second, in terms of financial institutions exist palpable tension regarding the growth of costs associated with TKI therapies and their cost-effectiveness. Many of these therapies are evaluated over a range of several thousand per month and thus long-term treatment with high-cost drugs to financial deficits of health systems [4].

Similar problems with cost-effectiveness of TKI therapies exist in Bulgaria. In 2012, in the NHIF budget for cancer treatment are provided BGN 57 million, in 2013 - BGN 90 million, and in 2014 – BGN 145 million. It appears that deficit exceeds 30% annually. For 2015, in the NHIF budget for cancer therapies are provided BGN 175 million [5]. So, the growth of these costs annually exceeds 70% for the period 2012-2015.

The high prices of targeted TKI therapies cause fierce debates in Bulgaria and in economically developed countries. For example, the decision to reimburse imatinib for patients with chronic myeloid leukemia in England is criticized as a «financial decision without public justification» [6]. Similar concerns are expressed in other countries with established excellence in pharmacoeconomic evaluations - reimbursement of vemurafenib in the treatment of melanoma in Australia [7], of sorafenib for the treatment of renal cell carcinoma in Canada [8] and others. All questions about the cost-effectiveness of TKI therapies motivate a number of researchers to examine the ratio of costs and benefits. However, no comprehensive analysis exists to provide updated information about the cost-effectiveness of all TKI therapies and objectify the process of making decisions on reimbursement in Bulgaria.

Our team implemented a comprehensive analysis of published international data on cost-effectiveness of oral targeted cancer therapies based tyrosine kinase inhibitors. The purpose of the analysis is to support the decisions of NCPMP in Bulgaria to include TKI therapies in PDL and set the starting point for adapting and updating of pharmacoeconomic evaluations.

There has been done a literature search in the following databases:

- PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)),
- Cochrane Library ([www.thecochranelibrary.com /view/index/html](http://www.thecochranelibrary.com/view/index/html))

index/html)

- Докладите, публикувани по НТА програмата в Англия ([www.hta.ac.uk/scarchmonos.html](http://www.hta.ac.uk/scarchmonos.html)).

В изследването са включени само проучвания, публикувани през последните 5 години и отговарящи на добрите практики за представяне и докладване на фармакоикономически оценки. Обхванати са публикуваните данни за разходната ефективност на 16 ТКИ терапии. От анализиранияте ТКИ терапии 13 са включени в българския ПЛС (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib). За реимбурсирането на тези лекарствени продукти през 2014 г. НЗОК е платила над 80 млн. лв. Три от анализиранияте ТКИ терапии предстои да бъдат включени в ПЛС – bosutinib, regorafenib, ponatinib.

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

## 1. Рак на гърдата (РГ)

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

**Таблица 1.** Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при РГ

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>M. Machado et al., 2012 [10]</b>	Жени с напреднал метастатичен HER2 РГ, след терапия с trastuzumab, LAP + CAP vs. CAP  Women with advanced metastatic HER2 BC, following treatment with trastuzumab, LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: AUC  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 5 years Discount rate: 5% Approach: Area under the Curve (AUC)	1,695 LY vs. 1,406 LY; 0,958 QALY vs. 0,769 QALY; Разход: \$ 54 146 vs. \$ 23 392 ICER: \$ 105 937/LY; \$ 128 560/PFY; \$ 161 755/QALY  1,695 LY vs. 1,406 LY; 0,958 QALY vs. 0,769 QALY; Expenses: \$ 54 146 vs. \$ 23 392 ICER: \$ 105 937/LY; \$ 128 560/PFY; \$ 161 755/QALY

- Reports published in UK HTA programme issues ([www.hta.ac.uk/scarchmonos.html](http://www.hta.ac.uk/scarchmonos.html)).

The study included only surveys published in the last five years and facing the best practices for presentation and reporting pharmacoeconomic evaluations. Covered are published data on the cost effectiveness of 16 TKI therapies. Of the studied TKI therapies 13 are included in the Bulgarian PDL (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib). For reimbursement of those medicinal products in 2014 the NHIF paid more than BGN 80 million. Three of analyzed TKI therapies are to be included in the PDL - bosutinib, regorafenib, ponatinib.

Literature search done was based on Medical Subject Headings (MeSH) terms - international non-proprietary name of the medicinal products, cost analysis, cost effectiveness analysis, cost/utility costs for health care. All classified data are presented in categories based on nosological units.

## 1. Breast cancer (BC)

In 2007, lapatinib (LAP) is approved for the treatment of BC (HER2 +) in combination with capecitabin (CAP). Conducted literature search found three studies of cost-effectiveness, meeting the selection timeliness and good practice. All analyzes compared LAP + CAP vs. CAP for the patients with BC that has progressed following treatment with Trastuzumab (TRA)(Table 1). The overview of the results concluded that the LAP + CAP prolong the survival by an average of about four months at high values of Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). Therefore, the available data from pharmacoeconomic analyzes show that TKI therapy with LAP + CAP is probably not cost-effective against CAP independently for this patient population with generally accepted economic thresholds of Willingness to Pay (WTP) [(\$50 000 - \$100 000/Quality Adjusted Life Year (QALY))].

**Table 1.** Pharmacoeconomic analyses of TKIs therapies in BC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>T. Delea et al., 2013 [11]</b>	Жени с напреднал метастатичен HER2 РГ, след терапия с TRA; LAP + CAP vs. CAP  Women with advanced metastatic HER2 BC, following treatment with TRA;LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: AUC	1,652 LY vs. 1,32 LY; 0,927 QALY vs. 0,737 QALY; Разход: \$ 46 669 vs. \$ 22 649 ICER: \$ 82 228/LY; \$ 101 777/PFY; \$ 126 313/QALY  1,652 LY vs. 1,32 LY; 0,927 QALY vs. 0,737 QALY; Expenses: \$ 46 669 vs. \$ 22 649 ICER: \$ 82 228/LY; \$ 101 777/PFY; \$ 126 313/QALY
<b>T. Ebara et al., 2013 [12]</b>	Жени с напреднал метастатичен HER2 РГ, след терапия с TRA; LAP + CAP vs. CAP  Women with advanced metastatic HER2 WG, following treatment with TRA; LAP + CAP vs. CAP	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Подход: моделиране с преки изчисления  Perspective: Health Costs: Drugs Reference year: 2012 Time horizon: before progression Approach: modeling by direct calculations	8,4 месеца спрямо 4,4 месеца на PFS; Разход: \$ 22 430 поетапно нарастващ ICER: \$ 55 836/PFY  8.4 months versus 4.4 months of Progression Free Survival (PFS); Expenses: \$ 22,430 gradually increasing ICER: \$ 55 836/PFY

## 2. Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

Този терапевтичен сегмент бележи най-голямото развитие на ТКИ терапията през последното десетилетие, където съществуват пет лекарствени продукта от групата на ТКИ, одобрени за лечение на ХМЛ, съответно: imatinib (2001), dasatinib (2006), nilotinib (2007), bosutinib (2010), ponatinib (2012), които увеличават 10-годишната преживяемост на пациентите от 20 до 80%. В резултат на често развиващата се резистентност към монотерапията, дългосрочният контрол на заболяването изисква употреба на повече от един лекарствен продукт и внимателен мониторинг на спазването на лекарските предписания. Не така оптимистично изглеждат нещата по отношение на здравните разходи, които в САЩ нарастват от \$ 30 000 годишно за imatinib, до диапазона от \$ 92 000-\$ 138 000 годишно през 2012 г. за по-новите ТКИ терапии.

Breitsheidel et al. оценяват IMA спрямо трансплантация на костен мозък като терапия от първа линия за ХМЛ. Авторите стигат до извода, че след дисконтиране ТКИ терапията с IMA (\$ 92 821/QALY) е с високо ICER над общоприетите прагове от € 50 000/QALY. Други две идентифицирани проучвания (Reed et al., Chen et al.) сравняват imatinib спрямо конвенционална имунотерапия и заключават, че IMA е разходно ефективен. Hoyle et al. сравняват две целеви ТКИ терапии – DAS и NIL, с високодозов режим на IMA при пациенти с ХМЛ, чието заболяване прогресира след стандартни дози IMA. Резултатите от фармакоикономическите анализи са представени в табл. 2. NIL доминира над високодозовия IMA, но DAS не се счита за разходно ефективен (\$ 143 294/QALY). В друго проучване Ghatnekar et al. достигат до различни изводи, но при обществена перспектива DAS е разходно ефективен спрямо високодозовия IMA (\$9562/QALY). Внимателният анализ на взаимно противоречащите си проучвания за DAS установи, че разликата в ICER се дължи на различия в идентифи-

## 2. Conflict of interests

This therapeutic segment marks the biggest development of TKI therapies over the last decade, where there are five medicines from the group of TKI approved for the treatment of CML, respectively: imatinib (IMA) (2001), dasatinib (DAS) (2006), nilotinib (NIL) (2007), bosutinib (BOS) (2010), ponatinib (PON) (2012), which increase the 10-year survival of patients by 20 to 80%. As a result, often developing resistance to monotherapy, long-term disease control requires the use of more than one drug and close monitoring of compliance with doctors' prescriptions. Not so optimistic things are in terms of health costs that in the United States increased from \$ 30,000 a year for IMA to the range of \$ 92 000 - \$ 138 000 annually in 2012 to the newer TKI therapies.

Breitsheidel et al. evaluate IMA versus bone marrow transplantation as first-line therapy for CML. The authors conclude that after discounting TKI therapy with IMA (\$ 92 821/QALY) is with high ICER over conventional thresholds of € 50,000/QALY. Two other identified studies (Reed et al., Chen et al.) have compared IMA to the conventional immunotherapy and conclude that the IMA is cost effective. Hoyle et al. compare two targeted TKI therapies - DAS and NIL - with high-dose mode of IMA in patients with CML whose disease has progressed after standard doses of IMA. The results of the pharmacoeconomic analyses are presented in Table 2. NIL dominates over high-dose IMA, but DAS is not considered cost-effective (\$ 143,294/QALY). In another study Ghatnekar et al. reach different conclusions, but following public perspective DAS is cost-effective compared to high-dose IMA (\$ 9562/QALY). Careful analysis of mutually contradictory studies for DAS found that the difference in ICER is due to differences in the identification and calculation of direct medical

фицирането и изчисляването на директните медицински разходи. Изследванията на по-новите TKI терапии като BOS (Kluibenschaedl et al.) показват, че ICER е твърде високо спрямо общоприетите прагове (\$ 331 300/QALY), като терапията с BOS не е разходно ефективна спрямо терапията с NIL. Липсват фармакоикономически доказателства за терапия с PON при пациенти с ХМЛ и T3151 мутация, които са резистентни към IMA, DAS и NIL.

В обобщение, IMA се оказва разходно ефективен като терапия от първа линия спрямо INF, но това не е така, когато се сравнява с костномозъчна трансплантация. Разгледаните проучвания доказват, че NIL е разходно ефективен за пациенти с IMA-резистентна ХМЛ и има известно доказателство, предполагащо, че DAS е разходно ефективен, ако оценката се извършва от обществена перспектива. BOS е разходно неефективен спрямо NIL при IMA-резистентни пациенти.

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

**Таблица 2.** Фармакоикономически анализи на TKI терапии при ХМЛ

costs. Studies of newer TKI therapies such as BOS (Kluibenschaedl et al.) indicate that ICER is too high compared to the generally accepted threshold (\$ 331,300/QALY) as the treatment with BOS is not cost-effective against the NIL therapy. Pharmacoeconomic evidence is missing for PON therapy in patients with CML and T3151 mutation, who are resistant to IMA, DAS and NIL.

In summary, IMA proved to be cost-effective as first-line therapy versus interferon (INF), but this is not the same when compared to bone marrow transplantation. Reviewed studies show that NIL is cost-effective for patients with IMA-resistant CML and there is some evidence to suggest that DAS is cost-effective if the evaluation is carried out by a public perspective. BOS is cost ineffective versus NIL in IMA-resistant patients.

The results of the reviewed pharmacoeconomic evaluations are highly sensitive to the cost of therapy with IMA. In Bulgaria there are several generic versions of IMA, which lowers the reference prices by 2015 from BGN 4930 to BGN 950 for a month therapy. This new situation requires updating the data of the cost-effectiveness studies for NIL, DAS and BOS.

**Table 2.** Pharmacoeconomic analyses of TKI therapies in CML

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>L. Breitschdel et al., 2008 [13]</b>	Новодиагностицирани пациенти ≤40 години; IMA vs. BMT-MUD  Newly diagnosed patients ≤40 years; IMA vs. Bone Marrow Transplantation – Matched Unrelated Donor (BMT-MUD)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2005 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	3,875 QALY vs. 3,12 QALY; Разход: \$ 245 185 vs. \$ 174 643 ICER: \$ 93 821/QALY  3,875 QALY vs. 3,12 QALY; Expenses: \$ 245 185 vs. \$ 174 643 ICER: \$ 93 821/QALY
<b>S. Reed et al., 2008 [14]</b>	Новодиагностицирани пациенти с ХМЛ; IMA vs. IFN + LDAC  Newly diagnosed patients with CML; IMA vs IFN + Low dose cytarabine (LDAC)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: директно изчисляване на разходи  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2006 Time horizon: 5 years Discount rate: 3% Approach: Direct costing	13,39 LY vs. 7,49 LY; 10,71 QALY vs. 5,18 QALY; Разход: \$ 609 587 vs. \$ 220 419 ICER: \$ 66 071/LY; \$ 70 474/QALY  3,39 LY vs. 7,49 LY; 10,71 QALY vs. 5,18 QALY; Expenses: \$ 609 587 vs. \$ 220 419 ICER: \$ 66 071/LY; \$ 70 474/QALY
<b>Z. Chen et al., 2009 [15]</b>	Новодиагностицирани пациенти с ХМЛ; IMA vs. IFN  Newly diagnosed patients with CML; IMA vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: директно изчисляване на разходи  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3.5% Approach: Direct costing	6,3 LY поетапно нарастващи; 6,4 QALY поетапно нарастващи; Разход: \$ 132 285 поетапно нарастващ; ICER: \$ 20 945/LY; \$ 20 600/QALY  6,3 LY gradually increasing 6,4 QALY gradually increasing; Expenses: \$ 132,285 gradually increasing; ICER: \$ 20 945/LY; \$ 20,600/QALY

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>M. Hoyle et al., 2011 [16]</b>	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; DAS vs. NIL vs. HDIMA  CML patients resistant to Standard dose of Imatinib (SDIMA); DAS vs. NIL vs. High Dose Imatinib (HDIMA)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3.5% Approach: AUC	7,846 QALY vs. 7,63 QALY vs. 7,311 QALY; Разходи: \$ 346 612 vs. \$ 252 655 vs. \$ 270 015; NIL доминира HDIMA; DAS vs. HDIMA-ICER: \$ 143 294/QALY  7,846 QALY vs. 7,63 QALY vs. 7,311 QALY; Expenses: \$ 346 612 vs. \$ 252 655 vs. \$ 270 015; NIL dominates HDIMA; DAS vs. HDIMA-ICER: \$ 143 294/QALY
<b>O. Ghatnekar et al., 2010 [17]</b>	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; DAS vs. HDIMA  CML patients resistant to SDIMA; DAS vs. HDIMA	Перспектива: обществена Разходи: директни и косвени Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Public Costs: Direct and indirect Reference year: 2008 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	6,37 LY vs. 5,69 LY; 5,19 QALY vs. 4,57 QALY; Разходи: \$ 701 230 vs \$ 695 321; ICER: \$ 8801/LY; \$ 9562/QALY  6,37 LY vs. 5,69 LY; 5,19 QALY vs. 4,57 QALY; Expenses: \$ 701 230 vs \$ 695 321; ICER: \$ 8801/LY; \$ 9562/QALY
<b>M. Kluibenschaedl et al., 2014 [18]</b>	Пациенти с ХМЛ, резистентни към SDIMA; BOS vs. NIL  CML patients resistant to SDIMA; BOS vs. NIL	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2014 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	Подобна ефикасност; Разходи: \$ 331 300/QALY vs \$ 265 100/QALY  Similar efficacy; Expenses: \$ 331,300 / QALY vs \$ 265 vs \$ 100 / QALY

### 3. Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)

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

**Таблица 3.** Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при ГИСТ

### 3. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

In the treatment of GIST the following TKI therapies have been approved: IMA (2002) was originally approved for metastatic GIST as it increased the median survival of patients with 15 months. In 2006, sunitinib (SUN) has been approved for IMA-resistant GIST, and in 2012 IMA is approved for adjuvant therapy after resection of GIST. In 2013 regorafenib (REG) is the third TKI therapy approved for patients resistant to IMA and SUN. Data identified from pharmacoeconomic studies are presented in Table. 3.

**Table 3.** Pharmacoeconomic analyses of TKIs therapies in GIST

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>M. Sanon et al., 2013 [19]</b>	Пациент с хирургично резектиран ГИСТ – 1 година IMA vs. 2 години IMA  Patient with surgery resected GIST - 1 year IMA vs. 2 years IMA	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	7,18 QALY vs. 9,30 QALY; Разходи: \$ 232 652 vs. \$ 322 652 ICER: \$ 60 887/LY; \$ 66 869/QALY  7,18 QALY vs. 9,30 QALY; Expenses: \$ 232 652 vs. \$ 322 652 ICER: \$ 60 887/LY; \$ 66 869/QALY

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>M. Majer et al., 2013 [20]</b>	Пациенти с висок риск от рецидив на ГИСТ – 3 години IMA vs. 1 година IMA  Patients at high risk of GIST recurrence of - 3 years IMA vs. 1 year IMA	Пациенти с висок риск от рецидив на ГИСТ – 3 години IMA vs. 1 година IMA  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2012 Time horizon: A lifetime Discount rate: 4% (expenses) 1,5% (QALY) Approach: MM	8,91 LY vs. 7,04 LY; 6,55 QALY vs. 5,18 QALY; Разходи: \$ 140 948 vs. \$ 93 062 ICER: \$ 25 640/LY; \$ 35 029/QALY  8,91 LY vs. 7,04 LY; 6,55 QALY vs. 5,18 QALY; Expenses: \$ 140 948 vs. \$ 93 062 ICER: \$ 25 640/LY; \$ 35 029/QALY
<b>V. Mabasa et al., 2008 [21]</b>	Пациенти с напреднал ГИСТ, IMA vs. BSC  Patients with advanced GIST, IMA vs. Best Supportive Care (BSC)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: присъства само при анализ на чувствителността Подход: анализ на данни от раков регистър  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2006 Time horizon: A lifetime Discounting: present only in a sensitivity analysis Approach: analysis of data from the Cancer Registry	66,7 месеца OS vs. 7,7 месеца OS; 45,3 месеца PFS vs 5,6 месеца PFS; Разходи: \$ 73 646/пациент vs \$ 1608/пациент; ICER: \$ 14 652/LY  66.7 months overall survival (OS) vs. 7.7 months OS; 45.3 months PFS vs 5.6 months PFS; Expenses: \$ 73,646/patient vs \$ 1608 / patient; ICER: \$ 14 652 / LY
<b>L. Paz-Ares et al., 2008 [22]</b>	Пациенти с метастазирал нерезектируем ГИСТ, след прогресиране или непоносимост към IMA; SUN vs. BSC  Patients with metastatic and/or unresectable GIST after progression or intolerance to IMA; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 6 години Дисконтиране: 3,5% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: 6 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	1,59 LY vs. 0,88 LY; 1,0 QALY vs. 0,55 QALY; Разходи: \$ 33 225 vs. \$ 2317; ICER: \$ 43 200/LY; \$ 70 124/QALY  1,59 LY vs. 0,88 LY; 1,0 QALY vs. 0,55 QALY; Expenses: \$ 33 225 vs. \$ 2317; ICER: \$ 43 200/LY; \$ 70 124/QALY
<b>I. Contreras-Hernandez et al., 2008 [23]</b>	Пациенти с метастатичен нерезектируем ГИСТ, след прогресиране или непоносимост към IMA; SUN vs. BSC  Patients with metastatic and/or unresectable GIST after progression or intolerance to IMA; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: 5 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	1,4 LY vs. 1,08 LY; Разходи: \$ 22 530 vs. \$ 2362; ICER: \$ 58 343/LY  1,4 LY vs. 1,08 LY; Expenses: \$ 22 530 vs. \$ 2362; ICER: \$ 58 343/LY

Sanon et al. проучват времетраенето на ефектите от адювантна терапия с IMA за ГИСТ и стигат до извода, че 2-годишното лечение с IMA е разходно ефективно спрямо едногодишното лечение. Подобно заключение се постига и в изследването на Majer et al. Mabasa et al. сравняват IMA с най-добрата конвенционална здравна грижа при пациенти с напреднал ГИСТ, които прогресират след терапията и докладват, че IMA е разходно ефективен. В други две проучвания се налагат изводите, че приложението на SUN при пациенти, които прогресират след лечение с IMA, е разходно ефективно при сравнение с конвенционална терапия. Относно REG последните клинични изпитвания през 2013 г. показват, че увеличава преживяемостта, без прогресиране при резистентни ГИСТ към IMA и SUN от 1,7 месеца до 7,4 месеца (24). Липсват обаче данни за фармакоикономически оценки към началото на 2015 г.

Обобщените изводи от прегледа на публикуваните данни предполагат, че IMA и SUN са разходно ефективни при

Sanon et al. examine the duration of the effects of adjuvant therapy for GIST and IMA concluded that 2-year treatment with IMA is a cost-effective one-year treatment. Such a conclusion is achieved in the study of Majer et al. Mabasa et al. IMA compared to the best conventional health care for patients with advanced GIST who have progressed after treatment and reported that the IMA is cost effective. In two other studies, it is clear that the application of SUN in patients who have progressed after treatment with IMA, is cost-effective when compared with conventional therapy. REG on recent clinical trials in 2013 showed that increases survival without progression in GIST resistant to IMA and SUN from 1.7 months to 7.4 months [24]. However, there is evidence of pharmacoeconomic evaluations at the beginning of 2015.

Summarized conclusions of the review of published data

ГИСТ, съгласно условията, при които са одобрени за приложение. Резултатите също са силно чувствителни към цените на генеричните imatinib и трябва да бъдат адаптирани за България.

#### 4. Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

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

**Таблица 4.** Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при ХЦК

suggest that IMA and SUN are cost effective in GIST, the conditions under which are approved for use. The results are also highly sensitive to prices of generic imatinib and must be adapted to Bulgaria.

#### 4. Hepatocellular carcinoma (HCC)

Sorafenib (SOR) was approved as first-line TKI treatment for advanced HCC in 2007. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table. 4. Vitale et al. found that SOR is cost-effective compared to the best conventional health care in non-adjuvanted formulation for patients with HCC awaiting liver transplantation. Other four SOR analysis compared with conventional therapy as first-line treatment for HCC. All studies have used modeling; three of them found that the SOR is cost effective. Only Ebara et al. considered that the SOR is not cost-effective therapy for HCC. Specificities of this pharmacoeconomic analysis are that authors calculated only the cost of drug therapy and excluded costs associated with adverse drug reactions and disease control after progression. The overall conclusion is that most pharmacoeconomic evaluations conclude that the SOR is a cost effective therapy for its approved indication - HCC.

**Table 4.** Pharmacoeconomic analyses of TKI therapies in HCC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>A. Vitale et al., 2010 [25]</b>	Пациенти с ХЦК, кандидати за LT с компенсирана цирроза, SOR vs. BSC  Patients with CCK - candidates for liver transplantation (LT) with compensated cirrhosis SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: 10 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	3,7 QALY vs. 3,41 QALY; ICER: \$ 87 154/QALY
<b>B. Carr et al., 2010 [26]</b>	Пациенти с напреднал ХЦК, SOR vs. BSC  Patients with advanced HCC, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	1,581 LY vs. 1,05 LY; Разходи: \$ 49 244 vs. \$ 9453 ICER: \$ 75 670/LY  1,581 LY vs. 1,05 LY; Expenses: \$ 49 244 vs. \$ 9453 ICER: \$ 75 670/LY
<b>N. Muszbek et al., 2008 [27]</b>	Пациенти с ХЦК, неподходящи за хирургично или локорегионално лечение, SOR vs. BSC  HCC patients unsuitable for surgical or locoregional treatment, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: A lifetime Discount rate: 5% Approach: Markov Model	1,52 LY vs. 1,03 LY Разходи: \$ 42 920 vs. \$ 9373; ICER: \$ 68 438/LY  1,52 LY vs. 1,03 LY Expenses: \$ 42 920 vs. \$ 9373; ICER: \$ 68 438/LY



Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>C. Camma et al., 2013 [28]</b>	Пациенти с ХЦК, които не реагират на локо-регионално лечение, с добре компенсирана цирроза; SOR vs. BSC  Patients with CCK, who are unresponsive to locoregional treatment with well compensated cirrhosis; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2012 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	0,59 LY поетапно нарастващи; 0,44 QALY поетапно нарастващи; Разходи: \$ 23 218 vs. \$ 4822; ICER: \$ 30 121/LY; \$ 40 203/QALY  0,59 LY gradually increasing; 0,44 QALY gradually increasing; Expenses: \$ 23,218 vs. \$ 4,822; ICER: \$ 30 121/LY; \$ 40,203/QALY
<b>T. Ebara et al., 2013 [12]</b>	Пациенти с напреднал метастатичен ХЦК, SOR vs. BSC  Patients with advanced metastatic HCC, SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с директни изчисления  Perspective: Health Cost: Drugs Reference year: 2012 Time horizon: before progression Discount rate: no Approach: modeling by direct calculations	10,7 месеца OS vs. 7,9 месеца OS; Разход: \$ 43 138 поетапно нарастващ, ICER: \$ 184 878/LY  10.7 months overall survival (OS) vs. 7.9 months OS; Expenses: \$ 43,138 gradually increasing, ICER: \$ 184 878/LY

## 5. Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

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

През 2009 г. GEF е одобрен в Европа при пациенти с мутации на EGFR. ERL е следващата ТКИ терапия, одобрена през 2004 г. за напреднал НДКРБД, рефрактерен към химиотерапията. След това ERL е одобрен през 2010 г. за поддържаща терапия при пациенти с напреднал НДКРБД, след успешна химиотерапия от първа линия, базирана на платина, а през 2013 г. – за терапия от първа линия за пациенти с метастичен EGFR+ белодробен рак.

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

Литературният анализ показва, че като първа линия терапия за напреднал НДКРБД в три проучвания, едното от които ограничено до EGFR+ пациенти, намират ERL за разходно ефективна ТКИ терапия спрямо химиотерапията. Изследванията на поддържащите терапии за НДКРБД имат известно разногласие – две европейски проучвания заключават, че ERL е разходно ефективен спрямо химиотерапията като използват информация за периода на преживяване директно от данни на пациентите, включени в клинично изпитване SAT-URN, което сравнява ERL спрямо плацебо като поддържаща терапия от първа линия. Противоположни заключения се постигат в американско проучване, фокусирано върху PEM, в което се използва индиректно сравнение, оценяващо \$ 140 670/LY за ERL спрямо химиотерапия, което не е разходно ефективно при повечето стандартни прагове. В четири проучвания се достига до извода, че ERL е разходно ефективен или

## 5. Non-small cell lung cancer (NSCLC)

The first targeted oral TKI therapy approved for the treatment of NSCLC, is Gefitinib (GEF) in 2003. In 2005, GEF is pulled from the US market when clinical trials fail to show benefit on overall survival in all subgroups of patients.

In 2009, the GEF has been approved in Europe for patients with mutations in the Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR). Erlotinib (ERL) is the next TKI therapy approved in 2004 for advanced NSCLC, refractory to chemotherapy. Then ERL was approved in 2010 for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC, following successful chemotherapy first-line platinum-based, and in 2013 - for first-line therapy for patients with metastatic EGFR + lung cancer.

Last registered TKI therapy for advanced NSCLC is Crizotinib (CRI) in 2011. Data from pharmacoeconomic studies are presented in Table. 5.

Literary analysis shows that as a first line therapy for advanced NSCLC in three studies, one of which is limited to EGFR + patients are ERL for cost effective TKI therapy versus chemotherapy. Studies maintenance therapy for NSCLC have some disagreement - two European studies conclude that ERL is cost effective to chemotherapy using information for the period of experience directly from the data of patients enrolled in a clinical trial SATURN (Sequential Tarceva in UnResectable NSCLC) study, which ERL compared to placebo as first line maintenance support first-line therapy. Opposite conclusions are reached in a US study focused on Pemetrexed (PEM), which is used indirectly compared evaluating \$ 140,670 / LY for ERL to chemotherapy, which is not cost effective in most standard thresholds. Four studies concluded that

даже доминира в сравнение с DOC като лечение от втора линия за НДКРБД. Тук отново при адаптиране на данните за нуждите на българската локална среда трябва да се има предвид, че след навлизане на генерични лекарствени продукти референтната цена на DOC е намалена от 570 лв. до 33 лв. за опаковка от 80 mg. Аналогични са данните и за GEM.

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

the ERL is a cost effective or even dominate compared with Docetaxel (DOC) as second-line treatment for NSCLC. Here again, in adjusting the data for the needs of Bulgarian local environment must be taken into account that after the entry of generic reference price of DOC was reduced from 570 lev to 33 lev for a pack of 80 mg. Similar are the data and Gemcitabin (GEM).

Recent pharmacoeconomic analyzes are focused on Crizotinib (CRI), but the data is that the TKI therapy prolongs progression-free for several months does not extend the overall life and is cost effective.

**Таблица 5.** Фармакоикономически анализи на TKI терапии при НДКРБД

**Table 5.** Pharmacoeconomic analyses of TKI therapies in NSCLC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>C. Chouaid et al., 2012 [29]</b>	Възрастни пациенти с напреднал НДКРБД; ERL vs. CTX (DOC + GEM)  Adults with advanced NSCLC; ERL vs. chemotherapy (CTX) (DOC + GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: данни от клинично изпитване, допълнени с разходи и ползи  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2011 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: data from a clinical study, supplemented with costs and benefits	7,1 месеца OS vs. 9,4 месеца OS; 0,51 QALY vs. 0,52 QALY; Разход: \$ 31 295 vs. \$ 35 757 ICER: няма разлика в двете стратегии  7.1 months OS vs. 9.4 months OS; 0,51 QALY vs. 0,52 QALY; Expenses: \$ 31,295 vs. \$ 35,757 ICER: there is no difference between both strategies
<b>C. Chouaid et al., 2013 [30]</b>	Възрастни пациенти с напреднал НДКРБД; ERL vs. CTX (GEM)  Adults with advanced NSCLC; ERL vs. CTX (GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: данни от клинично изпитване, допълнени с разходи и ползи  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2011 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: data from a clinical study, supplemented with costs and benefits	3,9 месеца OS vs. 4,4 месеца OS; 0,33 QALY vs. 0,35 QALY; Разход: \$ 17 189 vs. \$ 17 336 ICER: няма разлика в двете стратегии  3.9 months OS vs. 4.4 months OS; 0,33 QALY vs. 0,35 QALY; Cost: \$ 17,189 vs. \$ 17,336 ICER: there is no difference in both strategies
<b>C. Wang et al., 2013 [31]</b>	Пациенти с напреднал EGFR+ НДКРБД; ERL vs. CTX (CAR + GEM)	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 10 year Discount rate: 3% Approach: MM	2,5 LY vs. 4,08 LY 1,4 QALY vs. 1,96 QALY Разход: \$ 41 463 vs. \$ 91 207; ICER: \$ 88 829/QALY  2,5 LY vs. 4,08 LY 1,4 QALY vs. 1,96 QALY Expenses: \$ 41 463 vs. \$ 91 207; ICER: \$ 88 829/QALY
<b>A. Vergnenegre et al., 2012 [32]</b>	Поддържаща терапия при пациенти със стабилен НДКРБД; ERL vs. BSC  Maintenance therapy in patients with stable NSCLC; ERL vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: AUC	1,39 LY vs. 1,11 LY; Разходи: Франция – \$ 12 916; Германия – \$ 16 539; Италия – \$ 9415; ICER: \$ 46 030/LY – Франция; \$ 58 933/LY – Германия; \$ 33 524/LY – Италия

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>R. Klein et al., 2010 [33]</b>	Напреднал НДКРБД; ERL vs. BSC  Advanced NSCLC; ERL vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 3 години Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: 3 years Discount: 3% Approach: Markov Model	1,1854 LY vs. 1,106 LY; Разходи: \$ 78 593 vs. \$ 67 424; ICER: \$ 140 670/LY  1,1854 LY vs. 1,106 LY; Expenses: \$ 78 593 vs. \$ 67 424; ICER: \$ 140 670/LY
<b>S. Thongprasert et al., 2012 [34]</b>	НДКРБД; ERL vs. GEF vs. DOC  NSCLC; ERL vs. GEF vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 2 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	1,9613 LY vs. 0,9613 LY vs. 0,9744 LY; 0,1745 QALY vs. 0,1745 QALY vs. 0,1606 QALY; Разходи: \$ 8520 vs. \$ 6458 vs. \$ 6712; ICER: ERL vs. DOC – \$ 129 116/QALY; GEF доминира DOC  1,9613 LY vs. 0,9613 LY vs. 0,9744 LY; 0,1745 QALY vs. 0,1745 QALY vs. 0,1606 QALY; Expenses: \$ 8,520 vs. \$ 6,458 vs. \$ 6,712; ICER: ERL vs. DOC - \$ 129 116 / QALY; GEF dominates over DOC
<b>G. Lewis et al., 2010 [35]</b>	Напреднал НДКРБД; ERL vs. DOC  Advanced NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3,5% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: 2 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	0,238 QALY vs. 0,206 QALY; Разход: \$ 21 825 vs. \$ 22 184; ICER: ERL доминира  0,238 QALY vs. 0,206 QALY; Expenses: \$ 21,825 vs. \$ 22,184; ICER: ERL dominates
<b>I. Crownwell et al., 2011 [36]</b>	Напреднал НДКРБД; ERL vs. DOC  Advanced NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: до края на живота Дисконтиране: няма Подход: данни от раков регистър  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: data from the Cancer Registry	311 дни OS vs. 310 дни OS; Разходи: \$ 31 460 vs. \$ 28 913; ICER: няма разлики в двете стратегии  311 days OS vs. 310 days OS; Expenses: \$ 31,460 vs. \$ 28,913; ICER: no differences in both strategies
<b>J. Carlson et al., 2008 [37]</b>	Напреднал НДКРБД; ERL vs. DOC  Advanced NSCLC; ERL vs. DOC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: дърво на решенията  Perspective: Health Costs: direct health Reference year: 2007 Time horizon: 2 years Discount rate: 3% Approach: a decision tree	0,42 QALY vs. 0,41 QALY; Разходи: \$ 43 705 vs. \$ 46 218 ICER: ERL доминира  0,42 QALY vs. 0,41 QALY; Expenses: \$ 43,705 vs. \$ 46,218 ICER: ERL dominates
<b>R. Kelly et al., 2014 [38]</b>	Напреднал ALK+ НДКРБД; CRI vs. BSC  Advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK) + NSCLC; CRI vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2014 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	7,7 месеца PFP vs. 3,0 месеца PFS; 20,3 месеца OS vs. 22,8 месеца OS; 0,64 LY – поетапно нарастващи; 0,38 QALY – поетапно нарастващи; Разходи: \$ 95 000 поетапно нарастващи, ICER: \$ 148 000/LY; \$ 50 000/QALY  7.7 months progression free probability (PFP) vs. 3.0 months PFS; 20.3 months OS vs. 22.8 months OS; 0.64 LY - gradually increasing; 0.38 QALY - gradually increasing; Expenses: \$ 95,000 stepwise increasing, ICER: \$ 148 000 / LY; \$ 50,000/QALY

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

## 6. Бъбречноклетъчен карцином (БКК)

До момента съществуват четири ТКИ терапии, които са одобрени за лечение на БКК – SUN (2006), SOR (2006), PAZ (2009) и AXI (2012). Глобалният резултат от ТКИ терапите е, че времето за преживяване при метастатичен БКК се увеличава средно от 10 месеца през 2008 г. до приблизително 2 години през 2013 г. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 6. Анализът на ТКИ терапите показва, че SUN категорично доминира BEV + INF като терапия от първа линия при метастатичен БКК. Известни различия се констатира в анализа на разходната ефективност на SUN спрямо INF – SUN се определя, че е разходно ефективен в САЩ, но не и в Китай и Япония. Това се дължи на значителните разлики в здравните разходи в различните страни. Имайки предвид ниските цени на INF в България и липсата на генерични аналози на SUN, адаптираните данни от фармакоикономическите оценки към условията в нашата страна показват, че SUN не е разходно ефективен спрямо INF, защото поетапно нарастващата стойност на SUN в сравнение с INF в САЩ е значително по-ниска от тази в България.

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

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

**Таблица 6.** Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при БКК

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<i>E. Remak et al., 2008 [39]</i>	Метастатичен БКК; SUN vs. INF  Metastatic RCC; SUN vs. INF	Перспектива: обществена Разходи: директни здравни Референтна година: 2006 Времени хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5% Подход: MM  Perspective: Public Costs: direct health Reference year: 2006 Time horizon: 10 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	0,92 PFY vs. 0,51 PFY; 2,09 LY vs. 1,98 LY; 1,33 QALY vs. 1,19 QALY; Разходи: \$ 277 649 vs. \$ 268 350; ICER: \$ 22 969/PFY; \$ 82 954/LY; \$ 64 908/QALY  0,92 PFY vs. 0,51 PFY; 2,09 LY vs. 1,98 LY; 1,33 QALY vs. 1,19 QALY; Разходи: \$ 277 649 vs. \$ 268 350; ICER: \$ 22 969/PFY; \$ 82 954/LY; \$ 64 908/QALY

The overall conclusions of the analysis are that the studies generally support the cost effectiveness of the ERL to conventional chemotherapy, but this result is highly sensitive to the price of the DOC, GEM, PEM and the results of pharmacoeconomic evaluations should be updated to the price of medicines in Bulgaria.

## 6. Renal cell carcinoma (RCC)

So far there are four TKI therapies approved for the treatment of BCC – sunitinib (SUN) (2006), sorafenib (SOR) (2006), pazopanib (PAZ) (2009) an axitinib (AXI) (2012). Global result of TKI therapies is that the survival time in metastatic RCC increased on average from 10 months in 2008 to approximately 2 years in 2013. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table. 6. Analysis of TKI therapies shows that SUN definitely dominates bevacizumab (BEV) + interferon (INF) as first-line therapy in metastatic RCC. Some differences are found in the analysis of the cost effectiveness of SUN to INF - SUN is determined that it is cost-effective in the US but not in China and Japan. This is due to the significant differences in health spending across countries. Given the low prices of the INF in Bulgaria and the lack of generic analogues SUN adapted data of pharmacoeconomic evaluations to the conditions in our country show that SUN is not cost effective versus INF, because gradually increasing value of SUN compared with INF in the USA is significantly lower than that in Bulgaria.

For the treatment of metastatic RCC in patients who have progressed following treatment with cytokines, are two tests that SUN is cost-effective compared to standard therapy, and two other studies conclude that sorafenib (SOR) is not cost-effective, and thus illustrate the distinction between two targeted TKI therapies.

Where RCC progressed after first-line therapy SUN found that everolimus (EVE) is a cost effective second-line therapy, unlike the SOR. Comparative studies of PAZ and SUN as first-line therapy demonstrated similar efficacy, but the advantage of PAZ on account of safety and quality of life, providing an advantage in terms of cost-effectiveness of PAZ versus SUN.

**Table 6.** Pharmacoeconomic analyses of TKI therapies for RCC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>T. Ebara et al., 2013 [12]</b>	Метастатичен БКК; SUN vs. IFN  Metastatic RCC; SUN vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с директни изчисления  Perspective: Health Cost: Drugs Reference year: 2012 Time horizon: before progression Discount rate: no Approach: modeling with direct calculations	0,92 PFY vs. 0,42 PFY; Разходи: \$ 76 917 vs. \$ 8251; ICER: \$ 137 328/PFY  0,92 PFY vs. 0,42 PFY; Expenses: \$ 76,917 vs. \$ 8,251; ICER: \$ 137 328/PFY
<b>B. Wu et al., 2012 [40]</b>	Метастатичен БКК; SUN vs. BEV + IFN vs. IFN  Metastatic RCC; SUN vs. BEV + IFN vs. IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2011 Time horizon: 10 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	1,71 PFY vs. 1,04 PFY vs. 0,59 PFY; 2,71 LY vs. 2,55 LY vs. 2,41 LY; 1,4 QALY vs. 1,23 QALY vs. 1,11 QALY; Разходи: \$ 97 801 vs \$ 182 263 vs. \$ 33 240; ICER: SUN vs. IFN – \$ 222 626/QALY; SUN vs. BEV + IFN – SUN доминира  1,71 PFY vs. 1,04 PFY vs. 0,59 PFY; 2,71 LY vs. 2,55 LY vs. 2,41 LY; 1,4 QALY vs. 1,23 QALY vs. 1,11 QALY; Expenses: \$ 97 801 vs \$ 182 vs. 263 \$ 33,240; ICER: SUN vs. IFN - \$ 222,626/QALY; SUN vs. BEV + IFN - SUN dominates
<b>A. Calvo et al., 2011 [41]</b>	Метастатичен БКК; SUN vs. BEV + IFN  Metastatic RCC; SUN vs. BEV + IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,87 QALY vs. 1,71 QALY; Разходи: \$ 162 449 vs. \$ 194 299; ICER: SUN доминира  2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,87 QALY vs. 1,71 QALY; Expenses: \$ 162,449 vs. \$ 194,299; ICER: SUN dominates
<b>Benedict et al., 2011 [42]</b>	Метастатичен БКК; SUN vs. BEV + IFN  Metastatic RCC; SUN vs. BEV + IFN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,876 QALY vs. 1,714 QALY; Разходи: \$ 420 944 vs. \$ 498 212; ICER: SUN доминира  2,9 LY vs. 2,67 LY; 1,876 QALY vs. 1,714 QALY; Expenses: \$ 420,944 vs. \$ 498,212; ICER: SUN dominates
<b>T. Purmonen et al., 2008 [43]</b>	Цитокин-рефрактен метастатичен БКК; SUN vs. BSC  Cytokine-refractory metastatic RCC; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2005 Time horizon: 5 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	1 LY поетапно нарастваща; 0,74 QALY поетапно нарастваща; Разходи: \$ 37 869 поетапно нарастващи; ICER: \$ 35 781/LY; \$ 50 713/QALY  1 LY gradually increasing; 0,74 QALY gradually increasing; Expenses: \$ 37,869 stepwise increasing; ICER: \$ 35 781/LY; \$ 50,713/QALY

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>L. Paz-Ares et al., 2010 [44]</b>	Цитокин-рефрактен метастатичен БКК; SUN vs. BSC  Cytokine-refractory metastatic RCC; SUN vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: 10 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	1,84 LY vs. 0,53 LY; 1,36 QALY vs 0,39 QALY; Разходи: \$ 50 417 vs \$ 3134; ICER: \$ 35 996/LY; \$ 48 848/QALY  1,84 LY vs. 0,53 LY; 1,36 QALY vs 0,39 QALY; Expenses: \$ 50,417 vs \$ 3134; ICER: \$ 35 996/LY; \$ 48,848/QALY
<b>M. Hoyle et al., 2010 [45]</b>	Втора линия на лечение на метастатичен БКК; SOR vs. BSC  Second-line treatment of metastatic RCC; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: 10 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	1,66 LY vs. 1,3 LY; 1,18 QALY vs 0,91 QALY; Разходи: \$ 39 331 vs \$ 6259; ICER: \$ 89 945/LY; \$ 124 287/QALY  1,66 LY vs. 1,3 LY; 1,18 QALY vs 0,91 QALY; Expenses: \$ 39 331 vs \$ 6259; ICER: \$ 89 945/LY; \$ 124 287/QALY
<b>T. Ebara et al., 2013 [12]</b>	Пациенти с БКК, резистентни на стандартна терапия; SOR vs. BSC  Patients with BCC, resistant to standard therapy; SOR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: лекарства Референтна година: 2012 Времеви хоризонт: преди прогресиране Дисконтиране: няма Подход: моделиране с пряко изчисление  Perspective: Health Cost: Drugs Reference year: 2012 Time horizon: before progression Discount rate: No Approach: Modeling with direct calculation	0,46 PFY vs. 0,23 PFY; Разход: \$ 44 766 поетапно нарастващ; ICER: \$ 198 960/PFY  0,46 PFY vs. 0,23 PFY; Expenses: \$ 44,766 gradually increasing; ICER: \$ 198 960/PFY
<b>R. Casciano et al., 2011 [46]</b>	Пациенти с БКК след неуспех на първа линия със SUN; EVE vs. SOR  Patients with RCC after failure of first line with SUN; EVE vs. SOR	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 6 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 6 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	1,805 LY vs. 0,533 LY; 1,129 QALY vs 0,382 QALY; Разходи: \$ 132 861 vs. \$ 45 560; ICER: \$ 68 530/LY; \$ 92 035/QALY  1,805 LY vs. 0,533 LY; 1,129 QALY vs 0,382 QALY; Expenses: \$ 132 861 vs. \$ 45 560; ICER: \$ 68 530/LY; \$ 92 035/QALY
<b>H. Reza et al., 2014 [47]</b>	Метастатичен БКК; PAZ vs. SUN  Metastatic RCC; PAZ vs. SUN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: 5 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	2,12 LY vs. 2,07 LY; 1,36 QALY vs 1,27 QALY; Разходи: \$ 154 559 vs. \$ 161 387; ICER: \$ 23 183/QALY  2,12 LY vs. 2,07 LY; 1,36 QALY vs 1,27 QALY; Expenses: \$ 154 559 vs. \$ 161 387; ICER: \$ 23 183/QALY
<b>Özer-Stillman et al., 2013 [48]</b>	Цитокин-рефрактен метастатичен БКК; AXI vs. SOR  Cytokine-refractory metastatic RCC; AXI vs. SOR	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	1,3 QALY vs. 1,2 QALY; Разходи: \$ 242 750 vs. \$ 168 880; ICER: \$ 683 209/QALY  1,3 QALY vs. 1,2 QALY; Expenses: \$ 242 750 vs. \$ 168 880; ICER: \$ 683 209/QALY

Изследването на разходната ефективност на AXI спрямо SOR като терапия от втора линия при цитокин-рефрактерни пациенти достига до извода, че AXI е разходно не-ефективна терапия, с цена твърде висока над общоприетите прагове (\$ 683 209/QALY).

В заключение може да обобщим, че PAZ и SUN са разходно ефективна терапия от първа линия, а когато БКК прогресира, EVE е разходно ефективен в сравнение с AXI и SOR.

## 7. Рак на панкреаса (РП)

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

Фармакоикономическите резултати са представени в табл. 7. Tam et al. (49) намират, че комбинацията ERL/GEM като терапия от първа линия при метастатичен рак на панкреаса не е разходно ефективна спрямо GEM. Casciano et al. при конкурентно сравнение на SUN и EVE при прогресиращи невроендокринни тумори на панкреаса заключават, че EVE е разходно ефективната терапия.

В заключение може да обобщим, че е необходимо данните от фармакоикономическите оценки системно да бъдат актуализирани във връзка с навлизането на генерични лекарствени продукти в България, които могат да бъдат използвани в известна степен като алтернативи или компоненти на ТКИ терапиите.

**Таблица 7. Фармакоикономически анализи на ТКИ терапии при РП**

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<b>V. Tam et al., 2013 [49]</b>	Втора линия на лечение на пациенти с метастатичен рак на панкреаса, подложени на CTX; ERL + GEM vs. GEM  Patients with metastatic pancreatic cancer undergoing CTX; ERL + GEM vs. GEM	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 2 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	0,79 LY vs. 0,677 LY; 0,564 QALY vs. 0,487 QALY; Разходи: \$ 35 882 vs. \$ 25 601 ICER: \$ 133 673/QALY  0,79 LY vs. 0,677 LY; 0,564 QALY vs. 0,487 QALY; Expenses: \$ 35 882 vs. \$ 25 601 ICER: \$ 133 673/QALY
<b>R. Casciano et al., 2012 [50]</b>	Пациенти с напреднали, прогресиращи невроендокринни тумори на панкреаса; ERL vs. SUN  Patients with advanced progressive neuroendocrine tumors of the pancreas; ERL vs. SUN	Перспектива: здравна Разходи: директни здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: 2 години Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2011 Time horizon: 2 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	3,298 LY vs. 2,850 LY; 2,186 QALY vs. 1,822 QALY; Разходи: \$ 201 163 vs. \$ 188 027 ICER: \$ 29 317/LY; \$ 43 230/QALY  3,298 LY vs. 2,850 LY; 2,2,186 QALY vs. 1,822 QALY; Expenses: \$ 201,163 vs. \$188,027 ICER: \$ 29317/LY; \$ 43,230/QALY

Study the cost-effectiveness of AXI to SOR as second-line therapy in cytokine-refractory patients concluded that AXI is a cost effective therapy with a price too high above the accepted threshold (\$ 683,209 / QALY).

In conclusion, it can be concluded that PAZ and SUN are cost-effective first-line therapy, and when BCC progresses, EVE is a cost effective than AXI and SOR.

## 7. Pancreatic cancer (FP)

Only one TKI therapy - ERL – has been approved as palliative treatment in combination with gemcitabine (GEM) for advanced exocrine pancreatic tumor. Another TKI therapy - SUN - is approved for progressive neuroendocrine tumors of the pancreas.

Pharmacoeconomic results are presented in Table. 7. Tam et al. (49) found that the combination ERL/GEM as first-line therapy in metastatic pancreatic cancer is not cost effective versus GEM. Casciano et al. in competitive comparison with SUN and EVE in progressive neuroendocrine tumors of pancreas conclude that EVE is a cost effective therapy.

In conclusion, it can be concluded that the data of pharmacoeconomic evaluations are to be systematically updated with the launch of generic medicines in Bulgaria, which can be used to some extent as alternatives or components of TKI therapies.

**Table 7. Pharmacoeconomic analyses of TKI therapies in FP**

1. **Рак на гърдата.** Изводът от прегледа на фармакоикономическите оценки е, че LAP + CAP като втора линия на терапия след неуспешно лечение с TRA, е разходно неефективна терапия, в сравнение с монотерапия CAP (разход \$ 54 146 vs. \$ 23 392; ICER – \$ 161 755/QALY). В България това заключение се задълбочава, защото референтната стойност на CAP в ПЛС след навлизане на генерични продукти е намалена от 425,64 лв. до 86,93 лв. за опаковка от 500 mg x 120 табл. (януари 2015 г.). Следователно разходната ефективност на LAP + CAP vs. CAP се влошава.
  2. **Хронична миелоидна левкемия.** Общото заключение от прегледа на фармакоикономическите оценки е, че IMA е разходно ефективна терапия от първа линия, NIL – разходно ефективна терапия от втора линия при IMA-резистентни пациенти. NIL доминира DAS и BOS. Подлежи на допълнително обсъждане мястото на терапията с високодозов IMA, която има близка ефикасност до NIL и DAS [26] и значително подобрена разходна ефективност след навлизане на генерични продукти. В България референтната цена за IMA 100 mg x 120 табл. е намалена от 4931,63 лв. до 950,80 лв. (януари 2015 г.). Към този момент BOS и PON не са включени в българския ПЛС. DAS е включен в ПЛС през март 2009 г., а NIL – през декември 2008 г., без ограничения, въпреки че DAS vs. IMA е разходно неефективен за лечение от първа линия, както спрямо NIL за лечение от втора линия. Не съществуват ограничения и спрямо NIL за лечение от първа линия, който е разходно неефективен спрямо IMA. През 2014 г. НЗОК е платила за DAS над 8 млн. лв., а за NIL – над 12 млн. лв.
  3. **Гастроинтестинален стромален тумор.** Резултатите от анализа на фармакоикономическите оценки могат да бъдат обобщени по следния начин: IMA е разходно ефективно лечение от първа линия, SUN е ефективен за лечение втора линия при прогресиране или непоносимост към IMA, а данните от клиничните изпитвания на REG показват, че терапията увеличава PFS от 1,7 до 7,4 месеца (34), но има чести нежелани лекарствени реакции и няма данни за разходната ефективност. REG към януари 2015 г. не е включен в българския ПЛС. Заключениеята за разходната ефективност на ТКИ терапията при ГИСТ се потвърждават в България и поради факта на намалената референтна цена на IMA след навлизането на генерични лекарствени продукти. SUN е включен в ПЛС през март 2009 г. без ограничения. През 2014 г. НЗОК е платила за SUN приблизително 8 млн. лв., като няма достъпни данни за какво лечение е предписван SUN – ГИСТ, БКК или РП.
  4. **Хепатоцелуларен карцином.** Единствено SOR е одобрен за лечение на ХЦК от ТКИ терапията, като увеличава OS над 6 месеца. Данните за разходната ефективност спрямо най-добрата стандартна грижа не могат да бъдат трансферирани директно в локалната българска среда, защото себестойността в България на терапевтичните алтернативи като радиочестотна аблация, транскатетърна емболизация и селективна
1. **Breast cancer.** The conclusion of the review of pharmacoeconomic evaluations that LAP + CAP as second-line therapy after failure of treatment with TRA is a cost effective therapy compared with monotherapy SAR (cost \$ 54,146 vs. \$ 23 392; ICER - \$ 161 755/QALY ). In Bulgaria this conclusion is exacerbated because the reference value of SAR in the PLC after the entry of generic products was reduced from BGN 425.64 to BGN 86.93 packing 500 mg x 120 table. (January 2015). Therefore, the cost-effectiveness of LAP + CAP vs. CAP is deteriorated.
  2. **Chronic myeloid leukemia.** The overall conclusion of the review of pharmacoeconomic evaluations, the IMA is a cost effective first-line therapy, NIL - cost-effective second-line therapy in IMA-resistant patients. NIL dominates DAS and BOS. Subject to further review the place of therapy with high-IMA, which has similar efficacy to NIL and DAS [26] and significantly improved cost-effectiveness after entry of generic products. In Bulgaria, the reference price for IMA 100 mg x 120 table. is reduced from BGN 4931.63 to BGN 950.80 (January 2015). At this point BOS and PON are not included in Bulgarian PDL. DAS is included in the PDL in March 2009 and NIL - in December 2008, without restrictions, although DAS vs. IMA is cost ineffective for first-line treatment, as compared to NIL for second-line treatment. There are no restrictions and to NIL for first-line treatment, which is cost ineffective to IMA. In 2014 NHIF paid for DAS over BGN 8 million and for NIL - over BGN 12 million.
  3. **Gastrointestinal stromal tumor.** The results of the analysis of pharmacoeconomic evaluations can be summarized as follows: IMA is a cost effective first-line treatment, SUN is an effective treatment for second-line progression or intolerance to IMA, and data from clinical trials of REG shows that the therapy increased PFS from 1.7 to 7.4 months [34], but there are common side effects and no evidence of cost-effectiveness. REG by January 2015 is not included in Bulgarian PDL. Conclusions about the cost-effectiveness of TKI therapy in GIST confirmed in Bulgaria and because of the reduced reference price of IMA after entry of generic medicines. SUN is included in the PDL in March 2009 without restrictions. In 2014 NHIF paid for SUN approximately BGN 8 million, as no data is available on what treatment is prescribed SUN - GIST, RCC or PC.
  4. **Hepatocellular carcinoma.** Only SOR is approved for the treatment of CCK TKI therapies, such as OS increases over 6 months. Data on cost-effectiveness to best standard of care cannot be transferred directly to local Bulgarian environment because the cost in Bulgaria therapeutic alternatives such as radiofrequency ablation, transcatheter embolization and selective radiation therapy is lower than their cost



лъчева терапия е по-ниска от себестойността им в страните, където са провеждани анализираниите фармакоикономически оценки SOR vs. BSC [35, 36, 37, 38].

5. **Недребноклетъчен рак на белия дроб.** Изводите от анализа на фармакоикономическите оценки са, че генерално се подкрепя разходната ефективност на ERL пред конвенционалната химиотерапия, като заключението се основава не на по-добра ефикасност на ERL vs. DOC + GEM (39); ERL vs. GEM (40) ERL vs. GEM + CAR (41), а на по-ниска цена на ТКИ терапията с ERL в страните, където са провеждани проучванията. Трансферирани тези данни в България и адаптирани с разходите за генерични лекарствени продукти, които намаляват референтните цени към януари 2015 г. (DOC 80 mg – от 570,40 лв. до 33,24 лв.; GEM 1 g – от 239,48 лв. до 23,97 лв.; CAR 150 mg – от 32,59 лв. до 22,14 лв.), изводите ще бъдат съвсем различни – конвенционалният химиотерапевтичен подход DOC + GEM; GEM; CAR + GEM ще доминира ERL с по-добра ефикасност и разходна ефективност. Данните за ефикасността на CRI, получени от клиничните изпитвания, показват, че тази ТКИ терапия удължава PFS, но не повлиява OS. Липсват данни за CRI относно фармакоикономически оценки. ERL е включен в българския ПЛС през март 2009 г. и НЗОК е заплатила през 2014 г. над 8 млн. лв. Съответните данни за CRI са – февруари 2014 г. 100 хил. лв.
6. **Бъбречноклетъчен карцином.** Краткото общо заключение от анализа на терапиите за БКК е, че SUN и PAZ са разходно ефективни терапии от първа линия, а когато БКК прогресира EVE е разходно ефективен в сравнение с AXI и SOR. AXI е включен в българския ПЛС през февруари 2014 г., а SOR – през януари 2009 г., без ограничения, съгласно одобрените кратки характеристики на лекарствени продукти, като втора линия на лечение при прогресиране на БКК след лечение с цитокини. През 2014 г. НЗОК е заплатила за SOR над 8,5 млн. лв. AXI няма регистрирани продажби през 2014 г.
7. **Рак на панкреаса.** В този случай са одобрени само две ТКИ терапии – ERL + GEM за палиативно лечение на напреднал екзокринен тумор на панкреаса, и SUN – при прогресиращ невроендокринен тумор на панкреаса. Фармакоикономическите анализи [59, 60] показват, че ТКИ терапиите (ERL + GEM vs. GEM и SUN vs. EVE) са разходно неефективни в сравнение с терапевтичните алтернативи.

НСЦРП в България взема решение за включване на ПЛС на ТКИ терапии, които са съобразени с одобрените показания за употреба в регистрационните процедури, съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 г. на Европейския парламент. Решенията за реимбурсиране са нормативно обосновани, но не са съобразени с резултатите от фармакоикономическите оценки относно разходната ефективност на ТКИ терапиите. Една от основните причини за това е липсата до този момент на законодателство, което да въведе оценката на здравните технологии като метод за

in countries where pharmacoeconomic evaluations conducted analyzed SOR vs. BSC [35, 36, 37, 38].

5. **Non-small cell lung cancer.** The findings of the analysis of pharmacoeconomic evaluations are that general support cost-effectiveness of ERL to conventional chemotherapy, the conclusion is not based on better efficiency of ERL vs. DOC + GEM [39]; ERL vs. GEM [40] ERL vs. GEM + CAR [41], but at a lower price of TKI therapy ERL in countries where studies have been conducted. Transferred these data in Bulgaria and adapted to the cost of generic drugs, which reduce reference prices to January 2015 (DOC 80 mg - from BGN 570.40 to BGN 33.24; GEM 1 g - from BGN 239.48 to BGN 23.97; CAR 150 mg – from BGN 32.59 to BGN 22.14), the conclusions will be quite different - a conventional chemotherapeutic approach DOC + GEM; GEM; CAR + GEM will dominate ERL with better efficiency and cost effectiveness. Efficacy data for CRI, derived from clinical studies indicate that this TKI therapy prolongs PFS, but does not affect OS. No data are available on CRI pharmacoeconomic evaluations. ERL is included in Bulgarian PDL in March 2009 and the NHIF paid in 2014 more than BGN 8 million relevant data are CRI - February 2014 - BGN 100 thousand.
6. **Renal cell carcinoma.** Brief general conclusion of the analysis of therapies for RCC, the SUN and PAZ are cost-effective first-line therapy, and when BCC progresses EVE is a cost effective than AXI and SOR. AXI is included in Bulgarian PDL in February 2014 and SOR - in January 2009, without restrictions, according to the approved summaries of medicinal products, as a second line treatment of RCC progression after treatment with cytokines. In 2014 NHIF paid for SOR more than BGN 8.5 million. AXI has no registered sales in 2014
7. **Pancreatic cancer.** In this case only two are approved TKI therapies - ERL + GEM for the palliative treatment of advanced pancreatic exocrine tumor, and SUN - when progressing neuroendocrine tumor of the pancreas. Pharmacoeconomic analyzes [59, 60] show that TKI therapies (ERL + GEM vs. GEM and SUN vs. EVE) are cost ineffective compared with therapeutic alternatives.

National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products (NCPRMP) in Bulgaria decides the inclusion of TKI therapies in the PDL, which are consistent with the approved indications for use in registration procedures under Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament. Reimbursement decisions are legally justified, but are not consistent with the results of pharmacoeconomic evaluations of the cost-effectiveness of TKI therapies. One of the main reasons for this is the absence, so far, of legislation to introduce health technology assessment as a method for analysis of

анализ на фармакоикономическата ефективност.

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

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

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

Заболяване	Одобрена TKI терапия	Усвоени публични средства 2014 г., лв.	Разходно ефективна терапевтична алтернатива
<b>Рак на гърдата</b>	Lapatinib + Capecitabin – втора линия след Trastuzumab	Lapatinib – 3 135 946	Capecitabin
<b>Хронична миелоидна левкемия</b>	Dasatinib – втора линия след Imatinib	Lapatinib – 3 135 946	Capecitabin
	Nilotinib – първа линия	Dasatinib – 8 171 216	Nilotinib
<b>Недребно-клетъчен рак на белия дроб</b>	Erlotinib – първа (мутирал тип), втора, трета линия, поддържащо лечение за всички типове	Erlotinib – 8 037 858	Docetaxel; Pemetrexed; Gemcitabin; Carboplatin
	Gefitinib – първа, втора и трета линия, само при мутирал тип	Gefitinib – 4 980 612	
<b>Бъбречно-клетъчен карцином</b>	Axitinib – втора линия след цитокини	Axitinib – 0	Everolimus
	Sorafenib – втора линия след цитокини	Sorafenib – 8 552 089	Everolimus

Източник: IMS Health, Statistical data, 2014

Подобни изводи могат да бъдат получени и при сравняване на терапевтичните препоръки на NICE (NICEg), на ESMO и БОДк (табл. 9)

pharmacoeconomic efficiency.

Table 8 summarizes the results of the analysis of pharmacoeconomic evaluations of TKI therapies according to diagnoses, their cost-effective alternatives and utilized public funds from the budget of the National Health Insurance Fund in 2014.

The costs for TKI therapies in 2014 of grand total of more than BGN 45 million can be optimized by pharmacoeconomic evaluation of medicinal products and their positioning for the relevant line of therapy, according to the best of their cost effectiveness.

**Table 8.** Cost ineffective TKI therapies included in the PDL, and medicinal alternatives

Disease	Approved TKI therapy	Utilized public funds in 2014, BGN	Cost effective therapeutic alternative
<b>Breast cancer</b>	Lapatinib + Capecitabin - second line after Trastuzumab	Lapatinib – 3 135 946	Capecitabin
<b>Chronic myeloid leukemia</b>	Dasatinib - second line after Imatinib	Lapatinib – 3 135 946	Capecitabin
	Nilotinib - first line	Dasatinib – 8 171 216	Nilotinib
<b>Non-small cell lung cancer</b>	Erlotinib – Erlotinib - first (mutant type), second, third line maintenance treatment for all types	Erlotinib – 8 037 858	Docetaxel; Pemetrexed; Gemcitabin; Carboplatin
	Gefitinib - first, second and third line, only mutant type	Gefitinib – 4 980 612	
<b>Renal carcinoma</b>	Axitinib - second line after cytokine	Axitinib – 0	Everolimus
	Sorafenib - second line after cytokine	Sorafenib – 8 552 089	Everolimus

Източник: IMS Health, Statistical data, 2014

Similar conclusions can be obtained when comparing the therapeutic recommendations of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), European Society for Medical Oncology (ESMO) and Bulgarian National Association of Oncology (BNAO) (Table 9).

**Таблица 9.** Сравнителен анализ на терапевтичните препоръки на ICE и медицински стандарти за системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори чрез тирозинкиназни целеви терапии

**Table 9.** Comparative analysis of therapeutic recommendations of ICE and medical standards for systemic drug treatment of malignant solid tumors through tyrosine kinase targeted therapies

ТКИ терапия TKI therapy	НАУЧНИ ДРУЖЕСТВА Scientific societies		НАУЧНИ ИНСТИТУТИ ЗА ФАРМАКОИКОНОМИКА Scientific institutes for pharmacoeconomics	ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ Pharmacoeconomic analysis
	БОДк (93) BNAO	ESMO	NICEg	
<b>МЕТАСТАТИЧЕН РАК НА ГЪРДАТА, HER2+ втора линия - системна терапия</b> Metastatic breast cancer, HER2 + second line - systemic therapy				
LAP + LET	препоръчва се Recommended	-	не се препоръчва (52) Not recommended (113)	-
LAP + CAP	препоръчва се Recommended	не се препоръчва (113) Not recommended (113)	препоръчва се (53) Recommended (53)	Разходно неефективна vs. CAP (10, 11) Not cost effective vs. CAP (10, 11)
LAP + TRA	препоръчва се Recommended	препоръчва се (113) Recommended (113)	-	-
<b>ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ - първа терапевтична линия</b> Gastrointestinal stromal tumors - first line of therapy				
IMA	препоръчва се Recommended	препоръчва се (114) Recommended (114)	препоръчва се (54) Recommended (54)	Разходно ефективна vs. BSC Cost effective vs. BSC
<b>ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ - втора терапевтична линия</b> Gastrointestinal stromal tumors - second line of therapy				
HDIMA	препоръчва се Recommended	препоръчва се (114) Recommended (114)	не се препоръчва (54) Not recommended (54)	-
SUN	препоръчва се Recommended	след провал на лечение с IMA (114) After failure of treatment with IMA (114)	препоръчва се (55) Recommended (55)	Разходно ефективна vs. BSC (22) Cost effective vs. BSC (22)
<b>ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ - трета терапевтична линия</b> Gastrointestinal stromal tumors - third line of therapy				
REG	препоръчва се Recommended	препоръчва се (114) Recommended (114)	-	-
<b>МЕТАСТАТИЧЕН ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ - първа терапевтична линия</b> Metastatic hepatocellular carcinoma - first line of therapy				
SOR	препоръчва се Recommended	препоръчва се (115) Recommended (115)	не се препоръчва (54) Not recommended (54)	Разходно ефективна vs. BSC (28) Cost effective vs. BSC (28)
<b>НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ - първа терапевтична линия</b> Non-small cell lung cancer - the first line of therapy				
ERL	препоръчва се Recommended	препоръчва се (116) Recommended (116)	препоръчва се след намаляване на цената (57) Preferably after reducing the price (57)	Разходната ефективност не се различава от CTX (29) Cost-effectiveness does not differ from CTX (29)
GEF	препоръчва се Recommended	препоръчва се (116) Recommended (116)	препоръчва се (58) Recommended	Доминира DOC (34) DOC (34) dominates
CRI	препоръчва се Recommended	препоръчва се (116) Recommended (116)	не се препоръчва (60) Not recommended (60)	Разходно неефективна vs. CTX (38) Cost effective vs. CTX (38)
<b>НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ - втора терапевтична линия</b> Non-small cell lung cancer - second line of therapy				
ERL	препоръчва се Recommended	препоръчва се (116) Recommended (116)	препоръчва се след намаляване на цената (57) Preferably after reducing the price (57)	Разходната ефективност не се различава от CTX (30) Cost-effectiveness does not differ from CTX (30)
GEF	препоръчва се Recommended	препоръчва се (116) Recommended (116)	не се препоръчва (59) Not recommended (59)	-

ТКИ терапия TKI therapy	НАУЧНИ ДРУЖЕСТВА Scientific societies		НАУЧНИ ИНСТИТУТИ ЗА ФАРМАКОИКОНОМИКА Scientific institutes pharmacoeconomics	ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ Pharmacoeconomic analysis
	БОДк (93) ВНАО	ESMO	NICEg	
<b>МЕТАСТАТИЧЕН БЪБРЕЧНО КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ - ПЪРВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ</b> Metastatic renal cell carcinoma - first line of therapy				
PAZ	препоръчва се Recommended	препоръчва се (117) Recommended (117)	препоръчва се след намаляване на цената (61) Preferably after reducing the price (61)	Разходно ефективен vs. SUN (47) Cost-effective cost vs. SUN (47)
SUN	препоръчва се Recommended	препоръчва се (117) Recommended (117)	препоръчва се (63) Recommended (63)	Разходно ефективен vs. BSC (44) Cost-effective vs. BSC (44)
SOR	препоръчва се Recommended	препоръчва се, с по-ниска степен на достоверност (117) Recommended, with a lower degree of confidence (117)	не се препоръчва (62) Not recommended (62)	Разходно неефективен vs. BSC (45) Not cost-effective vs. BSC (45)
<b>МЕТАСТАТИЧЕН БЪБРЕЧНО КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ - ВТОРА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ</b> Metastatic renal cell carcinoma - the second line of therapy				
SOR	препоръчва се Recommended	препоръчва се (117) Recommended (117)	не се препоръчва (62) Not recommended (62)	Разходно неефективен vs. BSC (12) Not cost-effective vs BSC (12)
AXI	препоръчва се Recommended	препоръчва се (117) Recommended (117)		Разходно неефективен vs. SOR (48) Not cost-effective vs SOR (48)
SUN	препоръчва се Recommended	Препоръчва се, с доказателства от проспективни проучвания (114) Recommended by evidence from prospective studies (114)	не се препоръчва (62) Not recommended (62)	-
PAZ	препоръчва се Recommended	препоръчва се (117) Recommended (117)	-	-
<b>МЕТАСТАТИЧЕН РАК НА ПАНКРЕАСА</b> Metastatic pancreatic cancer				
ERL + GEM	препоръчва се Recommended	Препоръчва се за някои пациенти и се споменава високата стойност на лечението (118) It is recommended for some patients and the high cost of the treatment is mentioned (118)	-	Разходно неефективен vs. GEM (49) Not cost-effective vs. GEM (49)

## ЦЕЛЕВИ ТЕРАПИИ, БАЗИРАНИ НА МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА

Лекарствените терапии, базирани на моноклонални анти-тела, са форма на имунотерапия и са иновация в лечението на онкологичните заболявания. Моноклоналните анти-тела представляват лабораторно произведени молекули, които разпознават и се прикрепят към специфични анти-

## TARGETED THERAPIES BASED ON MONOCLONAL ANTIBODIES

Drug therapies based on monoclonal antibodies, are a form of immunotherapy and innovation in the treatment of oncological diseases. Monoclonal antibodies are produced in the laboratory molecules that recognize and attach to specific antigens expressed in cancer cells.

гени, експресиращи се в раковите клетки. В зависимост от начина на производство моноклоналните антитела могат да бъдат няколко вида: антитела, получени чрез хибридомна технология в мишки (-omab), химерни и хуманизирани антитела, съставени от миши вариабилни региони, свързани с човешки константни региони (-ximab, -zumab) и изцяло човешки моноклонални антитела, получени чрез прехвърляне на човешки имуноглобулинови гени в миши геном, след което трансгенната мишка се ваксинира срещу желан антиген, което води до производство на антитела (-umab) [64, 65].

Съществуват различни механизми, по които действат моноклоналните антитела. Първо, те могат да направят раковата клетка разпознаваема за имунната система на човешкия организъм и така тя да бъде унищожена. По този начин действа rituximab, като се свързва със специфичен протеин CD20 в В-клетките при някои видове лимфоми. Второ, моноклоналните антитела могат да блокират множество рецептори на епидермалния растежен фактор (EGFR), които съществуват по повърхността на някои ракови клетки, и така да блокират техния растеж. По този начин действа cetuximab, прилаган за лечение на колоректален карцином. Трето, моноклоналните антитела могат да блокират рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) и по този начин да препятстват кръвоснабдяването на тумора. Така действа bevacizumab, използван за лечение на колоректален карцином, рак на гърдата, недребноклетъчен рак на белия дроб, бъбречноклетъчен карцином и рак на яйчника. Четвърто, моноклоналните антитела могат да доставят радионуклеотиди директно до раковите клетки и по този начин селективно да ги унищожат. Така действа ibritumomab, използван за лечение на Неходжкинов лимфом. Пето, моноклоналните антитела могат да доставят и химиотерапевтични лекарствени продукти директно до раковата клетка. Това е принципът на действие на trastuzumab emtansine, използван за лечение на метастатичен HER2+ рак на гърдата.

Независимо от начина на действие моноклоналните антитела могат да бъдат използвани като първа терапевтична линия (trastuzumab, rituximab), в комбинация с химио- или хормонотерапия, но в повечето случаи са запазени за лечение на напреднали ракови заболявания, които не се повлияват от стандартната терапия. Една от причините за стремежа към пестеливо използване на тези иновативни лекарствени терапии е тяхната висока цена и в много случаи неудовлетворителна разходна ефективност. Именно тук е мястото на фармакоикономическите оценки, които препоръчват или не при какви условия да бъдат заплатени с публични средства тези терапии.

В България през 2014 г. Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) е заплатила за целеви лекарствени терапии за онкологични заболявания, базирани на моноклонални антитела (MABT), над 95 млн. лв. (5). Не са публикувани данни за разходната ефективност и терапевтичните резултати от лечението. Не са достъпни и експертните доклади на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти в България (НСЦРЛП), които оценяват фармакоикономическите доказателства и предлагат решенията за реимбурсиране на MABT.

Depending on the method of producing the monoclonal antibodies may be several types: antibodies produced through hybridoma technology in mice (-omab), chimeric and humanized antibodies consisting of mouse variable regions joined to human constant regions (-ximab, -zumab) and fully human monoclonal antibodies produced by the transfer of human immunoglobulin genes in mouse genome, then the transgenic mice were vaccinated against the desired antigen, resulting in antibody production (-umab) [64, 65].

There are various mechanisms by which the monoclonal antibodies have acted. First, they can make the cancer cell recognizable to the immune system of the human body, and thus it can be destroyed. Thus, rituximab has been acting, by binding to a specific protein CD20 in B-cells in certain types of lymphomas. Second, monoclonal antibodies can block multiple receptors of the epidermal growth factor (EGFR), which are present on the surface of some tumor cells, and thus block their growth. Thus cetuximab, used to treat colorectal cancer, has been acting. Thirdly, the monoclonal antibodies can block the receptors of vascular endothelial growth factor (VEGFR), and thus prevent the blood supply to the tumor. Thus, bevacizumab, used for the treatment of colorectal cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, and ovarian cancer, has been acting. Fourth, the monoclonal antibodies are capable of delivering radionuclides to cancer cells directly and thereby selectively destroy them. Thus, ibritumomab, used to treat non-Hodgkin's lymphoma, has been acting. Fifth, the monoclonal antibodies are capable of delivering the chemotherapeutic drugs directly to cancerous cells. This is the principle of action of trastuzumab emtansine, used to treat metastatic HER2 + breast cancer.

Regardless of the mode of action the monoclonal antibodies may be used as a first line of therapy (trastuzumab, rituximab), in combination with chemotherapy or hormone therapy, but in most cases, are reserved for the treatment of advanced cancers that do not respond to standard therapy. One of the reasons for striving for frugal use of these innovative drug therapies are their high cost and in many cases unsatisfactory cost-effectiveness. Here is the place to mention the pharmacoeconomic evaluations that recommend or not on what terms to be paid with public funds these therapies.

In Bulgaria in 2014, the National Health Insurance Fund (NHIF) has paid for targeted drug therapies for cancer based on monoclonal antibodies (MABT), over BGN 95 million [5]. Data on cost-effectiveness and therapeutic treatment outcomes have not been published. Expert reports of the National Council on prices and reimbursement of medicinal products (NCPRMP), which evaluate pharmacoeconomic evidence and offer solutions for reimbursement of MABT, are not available in Bulgaria.

Нашият екип извърши актуален анализ на публикуваните данни относно разходната ефективност на МАВТ, с цел подпомагане на обективността и прозрачността на решенията на НСЦРЛП за включване на МАВТ в Позитивен лекарствен списък (ПЛС).

Реализирано литературно търсене в следните бази данни:

- PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)),
- Cochrane Library ([www.thecochranelibrary.com/view/index/html](http://www.thecochranelibrary.com/view/index/html)) и
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ([www.nice.org.uk/guidance](http://www.nice.org.uk/guidance)).

В изследването са включени само проучвания, публикувани през последните 10 години и отговарящи на добрите практики за представяне и докладване на фармакоикономически оценки. Обхванати са публикуваните данни за разходната ефективност на 12 МАВТ, от които 8 са включени в българския ПЛС (cetuximab, pani-tumomab, bevacizumab, trastuzumab, ibritumomab, ofatumumab, rituximab, brentuximab) към януари 2015. Литературното търсене е извършено на база MeSH термини – международно непатентно наименование на лекарствения продукт, терапия с моноклонални антитела, анализ на разходите, разходна ефективност, анализ разход/полезност, разходи за здравни грижи. Всички идентифицирани данни са класифицирани в категории, базирани на заболяването. Референтните цени на МАВТ са получени от ПЛС към януари 2015 г. (66). Всички стойности на разходите от фармакоикономическите оценки са превалутирани в евро към същия период. Извършен е сравнителен анализ на терапевтичните препоръки на NICE, Българското онкологично дружество и изводите от проведен анализ на публикуваните фармакоикономически данни.

Литературното търсене е идентифицирало 287 научни публикации, от които 134 се дублират (едни и същи фармакоикономически оценки, публикувани в различни издания) и 78 не са включени в мета анализа поради наличие на съществени слабости – липса на анализ на чувствителността, неаргументиран избор на модел, неидентифицирани всички разходи, свързани с лечението, и др.

## 1. Колоректален карцином (КРК)

Одобрените за лечение на КРК моноклонални антитела са: bevacizumab, cetuximab и panitumomab, като последните два са предназначени само за лечение на КРК RAS див тип (wt), а bevacizumab както за мутирал, така и за wild type (wt). Съотношението на пациенти с мутирал и wt RAS е 30:70 (119). Проведеното литературно търсене откри пет проучвания на разходната ефективност, отговарящи на подбора за актуалност и добра практика. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 10. Hoyle et al. стигат до заключението, че CET + IRI е по-ефикасна терапия по отношение на OS от монотерапии CET и PAN, но и трите терапии са разходно неефективни спрямо BSC при трета терапевтична линия. До подобни изводи стигат и Goldstein et al., които доказват, че BEV + FOLFOX е разходно неефективно лечение спрямо FOLFOX при първа и втора терапевтична линия.

Our team performed an updated analysis of published data on the cost-effectiveness of MABT to support the objectivity and transparency of decisions of the NCPRMP to include MABT in Positive Drug List (PDL).

Conducted literature search in the following databases:

- PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)),
- Cochrane Library ([www.thecochranelibrary.com/view/index/html](http://www.thecochranelibrary.com/view/index/html)) and
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ([www.nice.org.uk/guidance](http://www.nice.org.uk/guidance)).

The study included only studies published in the last 10 years and complying to the best practices for presentation and reporting pharmacoeconomic evaluations. Covered are published data on the cost effectiveness of 12 MABT, 8 of which are included in the Bulgarian PDL (cetuximab, pani-tumomab, bevacizumab, trastuzumab, ibritumomab, ofatumumab, rituximab, brentuximab) in January 2015. The literature search was performed based on MeSH terms - international non-proprietary name of the medicinal products, monoclonal antibody therapy, cost analysis, cost effectiveness, cost/utility analysis, and costs for health care. All identified data are classified into categories based on disease. Reference prices for MABT are derived from PDL in January 2015 [66]. All cost figures of pharmacoeconomic evaluations are revaluated into euros at the same period. Comparative analysis of the therapeutic recommendations of NICE, Bulgarian National Association of Oncology and the conclusions from the analysis of published pharmacoeconomic data.

Literature search has identified 287 scientific publications, of which 134 duplicate (same pharmacoeconomic evaluations published in various editions) and 78 are not included in the meta-analysis because of significant weaknesses - lack of sensitivity analysis, unsupported choice of model, unidentified all costs associated with treatment, etc.

## 1. Colorectal cancer (CRC)

Approved for the treatment of colorectal cancer monoclonal antibodies are: bevacizumab, cetuximab and panitumomab, the latter two are only intended for the treatment of CRC RAS wild type (wt), and bevacizumab both for mutant and wild type. The proportion of patients with mutated and wild type RAS is 30:70 (119). Conducted literature search found five studies of cost-effectiveness, meeting the selection timeliness and good practice. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table. 10. Hoyle et al. concluded that cetuximab (CET) plus Irinotecan (IRI) is more effective therapy for OS than monotherapy of CET and Panitumomab (PAN), but all three treatments are cost ineffective to BSC in a third line of therapy. Goldstein et al. also reached to similar conclusions and demonstrated that Bevacizumab (BEV) plus Fluorouracil / Leucovorin / Oxaliplatin (FOLFOX) is cost ineffective treatment versus FOLFOX in first and second line of therapy. Samyshkin et al. proved that CET

Samyshkin et al. доказват, че CET + FOLFIRI е разходно ефективно лечение при първа терапевтична линия както спрямо FOLFIRI, така и спрямо BEV + FOLFOX и PAN + FOLFOX. До същия извод достигат и Asseburg et al. – CET + FOLFIRI е разходно ефективна терапия спрямо BEV + FOLFOX. Graham et al. доказват, че PAN + FOLFOX е разходно ефективна терапия от първа линия спрямо BEV + FOLFOX. В обобщение, при първа линия лечение добавянето на CET към конвенционалната CTX е разходно ефективен подход при пациенти с КРК RAS wt. На този терапевтичен етап PAN и BEV са категорично разходно неефективни. При втора и трета терапевтична линия CET + FOLFIRI е разходно ефективен подход спрямо PAN + FOLFOX, който от своя страна е по-ефективен от BEV + FOLFOX. При трета и следваща терапевтична линия BEV + FOLFOX е разходно неефективен подход спрямо FOLFOX, отново при пациенти с КРК RAS wt. Анализът на фармакоикономическите доказателства за МАВТ при лечение на КРК е необходимо да се вземе предвид от НС-ЦРЛП относно приемане на решения за реимбурсиране на лекарствените продукти, съобразени с разходната ефективност на МАВТ в сравнение с лекарствените алтернативи на различните терапевтични етапи.

**Таблица 10.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на КРК

plus Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan (FOLFIRI) is a cost effective treatment for the first line of therapy as compared to FOLFIRI, and to BEV + FOLFOX and PAN + FOLFOX. Asseburg et al. reached to the same conclusion as well - CET + FOLFIRI is a cost effective therapy against BEV + FOLFOX. Graham et al. proved that PAN + FOLFOX is a cost effective first-line therapy against BEV + FOLFOX. In summary, the first-line treatment the addition of SET to conventional CTX is a cost effective approach for patients with CRC RAS wt. At this stage therapeutic PAN and BEV are definitely cost ineffective. In the second and third line of therapy CET + FOLFIRI is a cost effective approach to PAN + FOLFOX, which in turn is more effective than BEV + FOLFOX. In the third and subsequent therapeutic line BEV + FOLFOX is a cost effective approach to FOLFOX, again in patients with CRC RAS wt. The analysis of pharmacoeconomic evidence for MABT in the treatment of CRC is necessary to be taken into account by the NCPRMP regarding the decision-making on reimbursement of medicinal products complying with the cost-effectiveness of MABT compared with medicinal therapeutic alternatives at different stages of treatment.

**Table 10.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs for the treatment of CRC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
C. Asseburg et al., 2011 [67]	Пациенти с метастатичен КРК RAS (wt), първа терапевтична линия, CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX  Patients with metastatic CRC RAS (WT), the first line of therapy, CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 10 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	OS 37,7 мес. vs. 30,4 мес.; 2,88 LY vs. 2,38 LY; ICER: € 15 020/LY  OS 37,7 months vs. 30.4 months; 2,88 LY vs. 2,38 LY; ICER: € 15 020/LY
M. Hoyle et al., 2013 [68]	Пациенти с метастатичен КРК RAS (wt), трета терапевтична линия, CET vs. PAN vs. CET + IRI vs. BSC  Patients with metastatic CRC RAS (WT), the third line of therapy, CET vs. PAN vs. CET + IRI vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2011 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: AUC  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2011 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3.5% Approach: AUC	BSC - OS 6 мес. vs. PAN - OS 8,5 мес. vs. CET - OS 10 мес. vs. CET + IRI - OS 16,5 мес. ICER: CET vs. BSC - € 127 000/QALY; PAN vs. BSC - € 250 000/QALY; CET + IRI vs. BSC - € 117 000/QALY  BSS - OS 6 months vs. PAN - OS 8,5 months vs. CET - OS 10 months vs. CET + IRI - OS 16,5 months ICER: CET vs. BSS - € 127 000/QALY; PAN vs. BSS - € 250 000/QALY; CET + IRI vs. BSS - € 117 000/QALY
C. Graham et al., 2014 [69]	Пациенти с метастатичен КРК RAS (wt), първа терапевтична линия, PAN + FOLFOX vs. BEV + FOLFOX  Patients with metastatic CRC RAS (WT), the first line of therapy, PAN + FOLFOX vs. BEV + FOLFOX	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	ICER: € 36 577/QALY € 26 918/LY

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
Samyshkin et al., 2011 [70]	Пациенти с метастатичен КРК RAS (wt), първа терапевтична линия, CET + FOLFIRI vs. FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX vs. PAN + FOLFOX  Patients with metastatic CRC RAS (WT), the first line of therapy, CET + FOLFIRI vs. FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX vs. PAN + FOLFOX	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: полу-ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: semi-Markov Mod-el	CET + FOLFIRI (3,22 LY) vs. BEV + FOL-FOX (2,31 LY) vs. PAN + FOLFOX (2,39 LY); ICER: CET + FOLFIRI vs. FOLFIRI - € 40 900/QALY; CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX - € 23 500/QALY; CET + FOLFIRI vs. PAN + FOLFOX - € 20 400/QALY
D. Goldstein et al., 2014 [71]	Пациенти с метастатичен КРК RAS (wt), трета терапевтична линия, BEV + FOLFOX vs. FOLFOX  Patients with metastatic CRC RAS (WT), the third line of therapy, BEV + FOLFOX vs. FOL-FOX	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	0,289 QALY поетапно нарастващи; 0,412 LY поетапно нарастващи; € 60 595 разходи поетапно нарастващи; ICER: € 210 000/QALY  0,289 QALY gradually growing; 0,412 LY gradually growing; € 60,595 gradually growing expenses; ICER: € 210 000/QALY

## 2. Рак на гърдата (РГ)

Одобрените МАВТ за лечение на РГ са trastuzumab (монотерапия или в комбинация с таксани, ароматазни инхибитори или антрациклин базирана химиотерапия), bevacizumab (в комбинация с paclitaxel или capecitabine), pertuzumab (в комбинация с trastuzumab и docetaxel) и trastuzumab emtansine (втора линия на терапия след trastuzumab и таксани). Проведеното литературно търсене откри седем анализа, отговарящи на критериите за подбор. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 11. Р. Hall et al. установяват, че приложението на TRA за РГ HER2+ в начален стадий е ефикасна терапия, но резултатът за разходната ефективност е силно чувствителен към продължителността на живота на пациентите. При определен праг WTP € 40 000/QALY в Англия TRA е разходно ефективна при OS > 3,6 г. Този резултат, при приложението му в България, трябва да бъде адаптиран, защото WTP е пряко свързано с брутният вътрешен продукт (БВП) на страната. А. Kurian et al. доказват, че TRA е разходно ефективен, ако се прилага в комбинация с АСТ за едногодишна адювантна терапия при ранен РГ HER2+. Фармакоикономическите оценки са категорични, че BEV + PAC е разходно неефективна терапия спрямо PAC при лечение на ранен РГ HER2- (Re-faat, Montero). С. Perez-Ellis et al. стигат до извода, че TRA vs. CTX е разходно ефективен подход при метастатичен РГ HER2+, който удължава OS от 19 до 37 мес. При същата диагноза G. Kourlaba счита, че EVE + EXE доминира както BEV + PAC, така и BEV + CAP. Добавяне на EVE към терапията на TRA резистентни пациенти увеличава PFS от 5,78 до 17 месеца, но очакваните данни за разходната ефективност не са обещаващи (79).

Заклчението на NCPH в Англия е, че TRAEM vs. LAP + CAP е разходно неефективна терапия (€ 223 000/QALY) поради високата цена на TRAEM и не препоръчва терапията да се заплаща с публични средства.

## 2. Breast cancer (BC)

MoABs approved for the treatment of the BC are trastuzumab (TRA) (alone or in combination with taxanes, anthracycline, aromatase inhibitors or chemotherapy-based), bevacizumab (BEV) [in combination with paclitaxel (PAC) or capecitabine (CAP)], pertuzumab (PER) (in combination with trastuzumab and docetaxel) and trastuzumab emtansine (TRAEM) (second-line therapy after trastuzumab and taxanes). Conducted literature search revealed seven analysis, meeting the criteria for selection. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table 11. R. Hall et al. found that administration of TRA for BC HER2+ at initial phase is effective therapy, but the result of cost-effectiveness is highly sensitive to the life expectancy of patients. In certain threshold of Willingness to pay (WTP) € 40 000/QALY in England, TRA is cost effective in OS>3,6 years. This outcome when administered in Bulgaria must be adapted because WTP is directly related to Gross Domestic Product (GDP) of the country. A. Kurian et al. demonstrate that TRA is cost effective if used in combination with Anthracycline Therapy (ACT) for a one- year adjuvant therapy in early BC HER2+. Pharmacoeconomic evaluations are adamant that BEV + PAC is a cost ineffective therapy compared to PAC in treating early BC HER2- (Refaat, Mon-tero). C. Perez-Ellis et al. concluded that TRA vs. CTX is a cost effective approach in metastatic BC HER2+, which extends the OS from 19 to 37 months. At the same diagnosis G. Kourlaba believes that EVE + EXE dominate both BEV + PAC and BEV + CAR. Adding EVE to therapy of TRA resistant patients increased PFS from 5.78 to 17 months but expected data on cost-efficiency are not promising [79].

The conclusion of NCPH in England is that TRAEM vs. LAP + CAP is cost ineffective therapy (€ 223 000/QALY) due to the high cost of TRAEM and does not recommend



В заключение на анализа на фармакоикономическите доказателства за приложение на МАВТ за лечение на РГ може да се обобщи, че TRA е разходно ефективна терапия спрямо СТХ при първа линия за лечение на ранен РГ HER2+, ако се прилага в комбинация с АСТ. Резултатите от приложението на монотерапия TRA при тази диагноза са силно чувствителни към OS. Всички проучвания са категорични, че BEV + PAC е разходно неефективна терапия спрямо PAC за метастатичен напреднал РГ. В този стадий на заболяването TRA е разходно ефективна терапия спрямо СТХ. EVE + EXE е доминираща терапия спрямо BEV + PAC и BEV + CAP. TRAEM е разходно неефективна терапия спрямо LAP + CAP и не се препоръчва за реимбурсиране от обществени фондове.

**Таблица 11.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на РГ

therapy to be paid with public funds.

In conclusion, the analysis of pharmacoeconomic evidence for the application of MoABs for the treatment of BC can be concluded that the TRA is cost-effective compared to CTX therapy in first-line treatment of early BC HER2+, when administered in combination with ACT. The results of application of TRA alone at this diagnosis are highly sensitive to the OS. All studies are adamant that BEV + PAC is cost ineffective therapy against PAC for metastatic advanced BC. In this stage of the disease TRA is cost effective therapy against CTX. EVE + EXE is a dominant therapy versus BEV + PAC and BEV + CAP. TRAEM is a cost ineffective therapy compared to LAP + CAP and is not recommended for reimbursement from public funds.

**Table 11.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs for the treatment of BC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
C. Perez-Ellis et al., 2009 [72]	Пациенти с метастатичен HER2+ РГ TRA vs. BSC  Patients with metastatic HER2+ BC TRA vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: ретроспективен анализ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: A lifetime Discount rate: 5% Approach: a retrospective analysis	OS 37 мес. vs. OS 19 мес. Разходи: € 39 608 vs. € 12 795; ICER: € 27 492/ QALY  OS 37 months. vs. OS 19 months. Cost: € 39 608 vs. € 12,795; ICER: € 27 492 / QALY
P. Hall et al., 2011 [73]	Пациенти с ранен HER2+ РГ, едногодишна адювантна терапия; TRA vs. СТХ  Patients with early HER2 + BC one-year adjuvant therapy; TRA vs. СТХ	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: до живот  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: Markov Model	При определен праг WTP от € 40 000/QALY TRA е разходно ефективна терапия при OS > 3,6 год.  In certain threshold of WTP of € 40,000/QALY TRA is cost-effective therapy in OS> 3,6 years.
A. Kurian et al., 2007 [74]	Пациенти с ранен HER2+ РГ, едногодишна адювантна терапия; TRA + АСТ vs. TRA  Patients with early HER2 + BC – one-year adjuvant therapy; TRA + АСТ vs. TRA	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: ММ  Perspective: Health Costs: direct health Reference year: 2005 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: Markov Model	ICER: € 35 000/QALY
T. Refaat et al., 2014 [75]	Пациенти с метастатичен HER2- РГ първа терапевтична линия; BEV + PAC vs. PAC  Patients with metastatic HER2- BC first line of therapy; BEV + PAC vs. PAC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	0,369 QALY поетапно нарастващи; € 75 400 - разходи поетапно нарастващи; ICER: € 205 000/QALY  0,369 QALY gradually increasing; € 75,400 - stepwise increasing expenses; ICER: € 205 000/QALY

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
A. Montero et al., 2012 [76]	Пациенти с метастатичен HER2- РГ първа терапевтична линия; BEV + PAC vs. PAC  Patients with metastatic HER2- BC first line of therapy; BEV + PAC vs. PAC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: дърво на решенията  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 5% Approach: a decision tree	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: дърво на решенията  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 5% Approach: a decision tree
G. Kourlaba et al., 2014 [77]	Пациенти с метастатичен HER2+ РГ EVE + EXE vs. BEV + PAC vs. BEV + CAP  Patients with metastatic HER2+ BC EVE + EXE vs. BEV + PAC vs. BEV + CAP	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: MM  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	EVE + EXE vs. BEV + PAC - 0,28 QALY vs. 0,19 QALY; EVE + EXE vs. BEV + CAP - 0,21 QALY vs. 0,16 QALY; Разходи: EVE + EXE - € 46 251; BEV + PAC - € 53 422; BEV + CAP - € 50 619; EVE + EXE доминира  EVE + EXE vs. BEV + PAC - 0,28 QALY vs. 0,19 QALY; EVE + EXE vs. BEV + SAR - 0,21 QALY vs. 0,16 QALY; Expenses: EVE + EXE - € 46 251, BEV + PAC - € 53 422; BEV + SAR - € 50 619; EVE + EXE has dominated
NCPH, UK 2014 [78]	Пациенти с напреднал неоперабилен метастатичен HER2+ РГ, които са получавали TRA + DOC; TRAEM vs. LAP + CAP  Patients with advanced unresectable metastatic HER2+ BC who received TRA + DOC; TRAEM vs. LAP + CAP	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: 15 год. Дисконтиране: 5% Подход: Модел на Curve  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2014 Time horizon: 15 years Discount rate: 5% Approach: Model of Curve	0,46 QALY поетапно нарастващи; € 102 600 разходи поетапно нарастващи; ICER: 223 000/QALY  0,46 QALY gradually increasing; € 102,600 stepwise increasing expenses; ICER: 223 000/QALY

### 3. Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

За лечение на ХЛЛ са одобрени rituximab, ofatumumab и obinutuzumab. В българския ПЛС към 2015 г. са включени само първите две МАВТ. Проведеното литературно търсене откри четири подходящи фармакоикономически оценки. Данните за разходната ефективност на МАВТ са представени в табл. 12.

C. Main et al. стигат до извода, че RIT + FLD + CYC е разходно ефективна терапия спрямо FLD + CYC за първа линия лечение на ХЛЛ, като RIT + FLD + CYC значително превъзхожда по ефикасност и ефективност и терапията с CLB. При пациенти, рефрактерни на FLD, са анализирани два терапевтични подхода – OFA vs. BSC и OFA + CLB vs. CLB. В първия случай M. Hoyle et al. стигат до извода, че OFA е разходно неефективна терапия (ICER: € 108 600/QALY). Освен това резултатите от анализа са силно чувствителни към подбора на пациентите и разходите за лечение след прогресиране на заболяването. Тези два фактора са избрани в изследването, така че да оказват влияние в полза на разходната ефективност на OFA. Въпреки това тази МАВТ е над общоприетите прагове за WTP. При втория случай (OFA + CLB vs. CLB) W. Herring et al. установяват, че добавянето на OFA към терапия CLB допринася за поетапно нарастващи 0,41 QALY при

### 3. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)

For the treatment of CLL were approved rituximab (RIT), ofatumumab (OFA) and obinutuzumab (OBI). In Bulgarian PDL 2015 are included only the first two MoABs. The conducted literature search re-vealed four suitable pharmacoeconomic evaluations. Data on the cost-effectiveness of MoABs are pre-sented in Table 12.

C. Main et al. concluded that rituximab (RIT) + fludarabin (FLD) + cyclophosphamide (CYC) is a cost effective therapy compared to FLD + CYC for first line treatment of CLL as RIT + FLD + CYC is significantly superior in efficiency and effectiveness and therapy with chlorambucil (CLB). In patients refractory to FLD are analyzed two therapeutic approaches - ofatumumab (OFA) vs. BSC and OFA + CLB vs. CLB. In the first case, M. Hoyle et al. concluded that OFA is a cost effective therapy (ICER: € 108 600/QALY). Furthermore, the assay results are highly sensitive to the selection of patients and the cost of treatment after disease progression. These two factors were selected in the study, so as to influence the benefit of cost effectiveness of the OFA. However, these MoABs are more than accepted thresholds for WTP. In the second case (OFA + CLB vs. CLB) W. Herring et al. found that the addition of OFA to CLB therapy contributes to stepwise increasing 0,41 QALY in ICER: € 55 000/QALY. This

ICER: € 55 000/QALY. Този резултат е силно чувствителен към времевия хоризонт и OS и изводите не са категорични. В резултат на тези данни NICE препоръчва BEN + RIT за лечение на ХЛЛ при пациенти, рефрактерни на FLD. Reyes et al. сравняват OBI + CLB спрямо OFA + CLB при нелекувани пациенти с ХЛЛ и установяват, че OBI + CLB е разходно ефективна терапия (€ 3950/QALY). В обобщение се налагат изводите, че RIT + FLD + CYC е разходно ефективна терапия от първа линия при пациенти с ХЛЛ. При пациенти, рефрактерни на FLD, терапията OFA + CLB е с неясни фармакоикономически данни, поради което се препоръчва RIT + BEN. При нелекувани пациенти с ХЛЛ се установява, че OBI + CLB е разходно ефективна спрямо OFA + CLB. Към 2015 г. няма фармакоикономически данни за OBI vs. RIT.

result is highly sensitive to the time horizon and OS and conclusions are not clear. As a result of these data NICE recommended bendamustine (BEN) + rituximab (RIT) for the treatment of CLL in patients refractory to FLD. Reyes et al. compare OBI + CLB versus OFA + CLB in untreated patients with CLL and found that OBI + CLB is a cost effective therapy (€ 3950/QALY). In summary, it is clear that RIT + FLD + CYC is a cost effective first-line therapy in patients with CLL. In patients who are refractory to FLD, therapy OFA + CLB reveals unclear pharmacoeconomic data, therefore, it is recommended RIT + BEN. In previously untreated patients with CLL it was shown that OBI + CLB is a cost-effective therapy versus OFA + CLB. By 2015 no pharmacoeconomic data are found for OBI vs. RIT.

**Таблица 12.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на ХЛЛ

**Table 12.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs for the treatment of CLL

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
C. Main et al., 2010 [80]	Пациенти с ХЛЛ, първа линия терапия; RIT + FLD + CYC vs. FLD + CYC  Patients with CLL first-line therapy; RIT + FLD + CYC vs. FLD + CYC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: A lifetime Discount rate: 5% Approach: Markov Model	PFS 39,8 мес. vs. PFS 32,2 мес. ICER: RIT + FLD + CYC vs. FLD + CYC - € 17 585/ QALY; RIT + FLD + CYC vs. CLB - € 8500/ QALY  PFS 39,8 months vs. PFS 32,2 months ICER: RIT + FLD + CYC vs. FLD + CYC - € 17 585/QALY; RIT + FLD + CYC vs. CLB - € 8500/QALY
M. Hoyle et al., 2011 [81]	Пациенти с метастатичен НЕПациенти с ХЛЛ, рефрак- терни на FLD; OFA vs. BSC  Patients with CLL refractory to FLD; OFA vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: модел на Cox  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3.5% Approach: Model of Cox	При определен праг WTP OS 13,7 мес. vs. OS 5.7 мес.; ICER: € 108 600/QALY  OS 13,7 months vs. OS 5.7 months; ICER: € 108 600/QALY
C. Reyes et al., 2014 [82]	Пациенти с нелекувана ХЛЛ, първа линия терапия; OBI + CLB vs. OFA + CLB  Patients with untreated CLL first-line therapy; OBI + CLB vs. OFA + CLB	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2014 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: полу-ММ  Perspective: Health Costs: direct health Reference year: 2014 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: semi-Markov Modell	IOS 5,74 год. vs. OS 4.91 год.; 3,95 QALY vs. 3,16 QALY; Разходи: € 84 000 vs. € 80 800; ICER: € 3950/QALY  OS 5,74 years Vs. OS 4.91 yrs; 3,95 QALY vs. 3,16 QALY; Expenses: € 84 000 vs. € 80,800; ICER: € 3950/QALY
W. Herring et al., 2014 [83]	Пациенти с метастатичен Пациенти с ХЛЛ, рефрак- терни на FLD; OFA + CLB vs. CLB  Patients with CLL refractory to FLD; OFA + CLB vs. CLB	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	0,41 QALY поетапно нарастващи; € 22 300 разходи поетапно нараства- щи; ICER: € 55 000/QALY  0,41 QALY gradually increasing; € 22,300 stepwise increasing ex-penses; ICER: € 55 000/QALY

#### 4. В-клетъчен Неходжкинов лимфом (ВКНХЛ)

За лечение на ВКНХЛ са одобрени три МАВТ: rituximab, ibritumomab и tositomomab. Последните две представляват моноклонални антитела, белязани с радионуклеотиди, доставящи цитотоксична радиация до целевата клетка – радиоимунотерапия. Ibritumomab съдържа итрий-90 (Y90), а tositomomab – йод 131 (I131). Радиоимунотерапията е ефективен начин за лечение на ВКНХЛ при пациенти, които са рефрактерни на конвенционална химиотерапия или МАВТ rituximab. Проведеното литературно търсене откри пет подходящи фармакоикономически анализа, чиито основни резултати са представени в табл. 13. Coiffier et al. в далечната 2002 г. доказват, че добавянето на R към CHOP е разходно ефективен подход.

При пациенти, неподходящи за лечение с антрациклини, се прилага R + BEN. Khor et al. през 2014 г. чрез ретроспективно кохортно проучване потвърждават моделираните резултати и изводи на Coiffier et al., но със забележката, че резултатите са силно чувствителни към възрастта на пациентите: < 60 г. – ICER € 27 900/LY; 60-80 г. – ICER € 70 700/LY; > 80 г. – ICER € 96 500/LY. Следователно МАВТ RCHOP е безспорно разходно ефективна при пациенти до 60 г. Soini et al доказват, че RCHOP-R (rituximab като поддържаща терапия) е разходно ефективен терапевтичен подход при пациенти с фоликуларен ВКНХЛ. Радиоимунотерапията с ibritumomab или tositumomab е ефективна като втора или трета терапевтична линия, когато заболяването прогресира след RCHOP.

В заключение можем да обобщим, че RCHOP е разходно ефективна терапия от първа линия при пациенти с ВКНХЛ. След прогресиране на заболяването радиоимунотерапията е ефективен терапевтичен подход.

**Таблица 13.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на ВКНХЛ

Автор, Година Author, Year	Целева популация Target population	Основни параметри Main parameters	Резултати Results
S. Khor et al., 2014 [84]	Пациенти с метастатичен Пациенти с дифузен В-клетъчен неходжкинов лимфом RCHOP vs. CHOP  Patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma RCHOP vs. CHOP	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ретроспективно кохортно проучване  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: a retrospective cohort study	0,41 LY поетапно нарастващи; € 14 300 поетапно нарастващи разходи; ICER: € 54 300/LY  0,41 LY gradually increasing; € 14,300 stepwise increasing expenses; ICER: € 54 300/LY

#### 4. B-cell non-Hodgkin's lymphoma (BCNHL)

For the treatment of BCNHL are approved three MoABs: rituximab (RIT), ibritumomab (IBR) and tositomomab (TOS). The last two represent the monoclonal antibodies labeled with radionuclides delivering cytotoxic radiation to the target cell - radioimmunotherapy. Ibritumomab contain yttrium-90 (Y90), and tositomomab - iodine 131 (I131). Radioimmunotherapy is an effective way to treat BCNHL in patients who are refractory to conventional chemotherapy or MoAB rituximab. Conducted literature search found five suitable pharmacoeconomic analyses, whose main results are presented in Table 13. Coiffier et al. in the distant 2002 showed that the addition of R to Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisilone (CHOP) is a cost effective approach.

In patients unsuitable for treatment with anthracyclines is applied R + BEN. Khor et al. in 2014, through a retrospective cohort study confirm the modeled results and conclusions of Coiffier et al., but with the remark that the results are highly sensitive to patients' age: <60 yrs - ICER € 27 900/LY; 60-80 yrs - ICER € 70 700/LY; >80 yrs - ICER € 96 500/LY. Therefore MoABs RCHOP is undoubtedly cost effective for patients up to the age of 60 yrs. Soini et al demonstrated that RCHOP-R (rituximab as maintenance therapy) is a cost-effective therapeutic approach in patients with follicular BCNHL. Radioimmunotherapy with ibritumomab or tositumomab is effective as second or third line therapy when the disease progresses after RCHOP.

In conclusion, we can summarize that RCHOP is a cost effective first-line therapy in patients with BCNHL. After disease progression radioimmunotherapy is an effective therapeutic approach.

**Table 13.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs for treating BCNHL

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
<i>B. Coiffier et al., 2002 [85]</i>	Пациенти с дифузен В-клетъчен неходжкинов лимфом RCHOP vs. CHOP  Patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma RCHOP vs. CHOP	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2000 Времеви хоризонт: 10 год. Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2000 Time horizon: 10 yrs Discount rate: 3% Approach: Markov Modell	0,8 LY поетапно нарастващи € 15 190 поетапно нарастващи разходи; ICER: € 22 150/LY  0,8 LY stepwise increasing € 15,190 stepwise increasing ex-penses; ICER: € 22 150/LY
<i>C. Lazzaro et al., 2005 [86]</i>	Пациенти с рецидивиращ неходжкинов лимфом след CHOP, втора и трета терапевтична линия IBR vs. BSC  Patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma after CHOP, second and third line of therapy IBR vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2005 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: директни данни от клиничната практика  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2005 Time horizon: A lifetime Discount rate: no Approach: direct data of clinical evidence I	PFS 39,8 мес. vs. PFS 32,2 мес. ICER: 0,34 LY поетапно нарастващи; Разходи € 17 424 vs. € 6870; ICER: € 31 000/LY  0,34 LY gradually increasing; Costs € 17,424 vs. € 6,870; ICER: € 31 000/LY
<i>E. Soini et al., 2010 [87]</i>	Пациенти с фоликуларен В-клетъчен неходжкинов лимфом RCHOP-R vs. RCHOP vs. CHOP  Patients with follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma RCHOP-R vs. RCHOP vs. CHOP	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2008 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2008 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Modell	RCHOP-R vs. RCHOP - OS 10 мес. vs. OS 6 мес. RCHOP vs. CHOP vs. OS 25 мес. vs. 17 мес.; Разходи: € 18 147 vs. € 16 380 vs. € 10 416; ICER: RCHOP-R vs. RCHOP - € 18 399/QALY  RCHOP-R vs. RCHOP - OS 10 months vs. OS 6 months RCHOP vs. CHOP vs. OS 25 months vs. 17 months Expenses: € 18 147 vs. € 16,380 vs. € 10,416; ICER: RCHOP-R vs. RCHOP - € 18 399/QALY
<i>C. Flowers et al., 2007 [88]</i>	Пациенти с рецидивиращ неходжкинов лимфом след терапия с RCHOP, TOS vs. BSC  Patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma following treatment with RCHOP, Tositumomab (TOS) vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2006 Time horizon: 5 years Discount rate: 3% Approach: Markov Model	0,35 поетапно нарастващи QALY; ICER: € 48 000/QALY  0.35 stepwise increasing QALY; ICER: € 48 000/QALY

## 5. Лимфом на Ходжкин (ЛХ)

За лечение на ЛХ съществува само една МАВТ, която е наскоро одобрена за употреба – brentuximab. Данните за фармакоикономически оценки в табл. 14. са оскъдни и се базират на нерандомизирани клинични изпитвания. В резултат на това не могат да бъдат формулирани дефинитивни заключения. Първоначалните резултати са обещаващи при точно определена група пациенти (рецидивиращ или рефрактерен ЛХ след автоложна трансплантация на стволови клетки), като разходната ефективност е приемлива при високи прагове на WTP > € 50 000/QALY.

## 5. Hodgkin's lymphoma (HL)

For the treatment of HL there is only one MoAB, which has recently been approved for use - brentuximab (BRE). Data for pharmacoeconomic evaluations (Table 14) are scarce and are based on non-randomized clinical trials. As a result, definitive conclusions cannot be formulated. Initial results are promising in a particular group of patients (relapsed or refractory HL after autologous stem cell trans-plantation), as cost effectiveness is acceptable at higher thresholds of WTP > € 50 000/QALY.

**Таблица 14.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на ЛХ**Table 14.** Pharmacoeconomic analysis of MoAB for treating LX

Автор, Година Author, Year	Целева популация Target population	Основни параметри Main parameters	Резултати Results
J. Roth et al., 2014 [89]	Пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ЛХ след автоложна трансплантация на стволови клетки; BRE vs. BSC  Patients with relapsed or refractory HL after autologous stem cell transplantation; BRE vs. BSC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Markov Model	16,7 LY vs. 14,3 LY; 13,4 QALY vs. 10,9 QALY Разходи: € 280 000 vs. € 127 000; ICER: € 61 090/QALY  16,7 LY vs. 14,3 LY; 13,4 QALY vs. 10,9 QALY Expenses: € 280 vs. 000 € 127,000; ICER: € 61 090/QALY

## 6. Остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Gemtuzumab е хуманизирано анти-CD33 моноклонално антитяло, конюгирано с calicheamicin – мощен противотуморен антрациклинов антибиотик. Проведени са редица проучвания относно ефикасност и безопасност на различни терапевтични подходи за лечение на ОМЛ – gemtuzumab/daunorubicin/cytarabine (90), gemtuzumab/daunorubicin/clofarabine (91), gemtuzumab/ cytarabine [92]. Резултатите относно ефикасността на gemtuzumab са незначителни в сравнение със CTX, в някои случаи противоречиви, като данни от фармакоикономически оценки липсват. През 2010 г. gemtuzumab е изтеглен от пазара поради влошен профил на безопасност и липса на изразени терапевтични ползи.

## 7. Рак на стомаха (РС)

Две МАВТ са одобрени за лечение на пациенти с метастатичен РС – trastuzumab и ramucirumab. Литературното търсене откри ограничени данни от фармакоикономически оценки – табл. 15. Shiroiwa et al. стигат до заключението, че добавянето на TRA към CIS + CAP (5-FU) допринася за увеличаване на OS между 2 и 3 месеца, но има висока цена – ICER: € 110 000/QALY. Резултатите от анализа са силно чувствителни към резултатите от имунохистохимичните тестове HER2 IHC 2+ (€ 83 000/QALY; € 60 000/LY); HER2 IHC 3+ (€ 55 000/QALY; € 39 000/LY). Следователно може да се обобщи, че TRA е разходно ефективна МАВТ в комбинация с CIS + CAP (5-FU) при пациенти с висока експресия на HER2 IHC 3+.

**Таблица 15.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на метастатичен РС

## 6. Acute myeloid leukemia (AML)

Gemtuzumab is a humanized anti-CD33 monoclonal antibody conjugated to calicheamicin - a potent antitumor anthracycline antibiotic. There have been performed numerous studies on the efficacy and safety of different therapeutic approaches for the treatment of AML - gemtuzumab / daunorubicin / cy-tarabine [90], gemtuzumab / daunorubicin / clofarabine [91], gemtuzumab / cytarabine [92]. The results on the efficacy of gemtuzumab are minor compared with CTX, in some cases contradictory, as data from pharmacoeconomic evaluations are missing. In 2010 gemtuzumab was withdrawn from the market due to worsening safety profile and lack of pronounced therapeutic benefits.

## 7. Stomach Cancer (SC)

Two MoABs were approved for the treatment of patients with metastatic SC – trastuzumab (TRA) and ramucirumab. Literature search found limited evidence of pharmacoeconomic evaluations - Table 15. Shiroiwa et al. concluded that the addition of TRA to CIS + CAP (5-FU) contributes to the increase of OS between 2 and 3 months, but has a high cost - ICER: € 110 000 / QALY. The results are highly sensitive to the results of immunohistochemical tests HER2 IHC 2+ (€ 83 000/QALY; € 60 000/LY); HER2 IHC 3+ (€ 55 000/QALY; € 39 000/LY). It can therefore be concluded that the TRA is a cost effective MoAB in combination with CIS + CAP (5-FU) in patients with high expression of HER2 IHC 3+.

**Table 15.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs to treat metastatic SC

Автор, Година Author, Year	Целева популация Target population	Основни параметри Main parameters	Резултати Results
T. Shiroiwa et al., 2011 (93)	Пациенти с рецидивиращ Пациенти с метастатичен РС TRA + CIS + CAP (5-FU) vs. CIS + CAP (5-FU)  Patients with metastatic SC TRA + CIS + CAP (5-FU) vs. CIS + CAP (5-FU)	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: функция на Weibull  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: No Approach: Function of Weibull	OS 13,8 мес. vs. OS 11,1 мес. Разходи: € 27 000 vs. € 12 000; ICER: € 81 000/LY; € 110 000/QALY  OS 13,8 months vs. OS 11,1 months; Expenses: € 27 000 vs. € 12,000; ICER: € 81 000/LY; € 110,000/QALY

## 8. Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

За лечение на НДКРБД е одобрена една МАВТ – bevacizumab. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 16. Изводите от литературния преглед до известна степен са противоречиви – Giuliani et al. считат, че добавянето на BEV към CIS + GEM е разходно ефективен подход за първа линия терапия при пациенти с напреднал НДКРБД в сравнение с PEM + CIS.

**Таблица 16.** Фармакоикономически анализи на МАВТ за лечение на НДКРБД

## 8. Non-small cell lung cancer (NSCLC)

One MoAB - bevacizumab (BEV) was approved for the treatment of NSCLC. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table. 16. The findings from the literature review are somewhat contradictory - Giuliani et al. considered that the addition of BEV to cisplatin (CIS) + gemcitabine (GEM) is a cost effective approach for first line therapy in patients with advanced NSCLC compared with pemetrexed (PEM) + CIS.

**Table 16.** Pharmacoeconomic analysis of MoABs for the treatment of NSCLC

Автор, Година <i>Author, Year</i>	Целева популация <i>Target population</i>	Основни параметри <i>Main parameters</i>	Резултати <i>Results</i>
G. Giuliani et al., 2010 [94]	Пациенти с напреднал НДКРБД, първа линия терапия; BEV + CIS + GEM vs. PEM + CIS  Patients with advanced NSCLC, first-line therapy; BEV + CIS + GEM vs. PEM + CIS	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2009 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2009 Time horizon: 5 years Discount rate: 5% Approach: Markov Model	0.12 LY поетапно нарастващи ICER: € 34 919/LY  0.12 LY stepwise increasing ICER: € 34 919/LY
B. Goulart et al., 2011 [95]	Пациенти с НДКРБД, първа линия терапия; BEV + CTX vs. CTX  Patients with NSCLC, first-line therapy; BEV + CTX vs. CTX	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: Model Markov	PFS 39,8 мес. vs. PFS 32,2 мес. ICER: 0,13 QALY поетапно нарастващи; € 65 450 разходи поетапно нарастващи; ICER: € 503 400/QALY  0,13 QALY gradually increasing; € 65,450 stepwise increasing expenses; ICER: € 503 400/QALY
R. Klein et al., 2009 [96]	Пациенти с НДКРБД, първа линия терапия; BEV + PAC + CAR vs. CIS + PEM  Patients with NSCLC, first-line therapy; BEV + PAC + CAR vs. CIS + PEM	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2007 Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: няма Подход: данни от клиничната практика  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2007 Time horizon: A lifetime Discount rate: No Approach: clinical evidence	ICER: € 272 000/LY € 514 000/QALY
Grusenmeyer et al., 2006 [97]	Пациенти с рецидивиращ неПациенти с НДКРБД, първа линия терапия; BEV + PAC + CAR vs. PAC + CAR  Patients with NSCLC, first-line therapy; BEV + PAC + CAR vs. RAS + CAR	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2006 Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2006 Time horizon: 5 years Discount rate: 3% Approach: Markov Modell	OS 12,5 мес. vs. OS 10,2 месеца Разходи: € 73 040 vs. € 12 790; ICER: € 314 330/LY;  OS 12,5 months vs. OS 10,2 months Expenses: € 73 040 vs. € 12,790; ICER: € 314 330/LY;

Всички други три фармакоикономически оценки заключават, че добавянето на BEV към CTX води до минимални ползи за удължаване на живота до 2 месеца при твърде висока цена (ICER: € 500 000/QALY), което прави BEV разходно неефективна терапия.

All three other pharmacoeconomic evaluations concluded that the addition of BEV to CTX produce minimal benefits to life extension up to 2 months at too high price (ICER: € 500 000 / QALY), which makes BEV cost ineffective therapy.

## 9. Бъбречноклетъчен карцином (БКК)

За лечение на метастатичен БКК е одобрена една МАВТ – bevacizumab в комбинация с interferon (IFN). Thompson et al. (98) извършват широкообхватен мета-анализ на публикуваните данни за ефикасност, безопасност и разходна ефективност на целевите терапии за лечение на метастатичен БКК – bevacizumab (BEV), sorafenib (SOR), sunitinib (SUN) и temsirolimus (TEM). Лечението BEV + IFN или SUN има клинично значими предимства пред монотерапията с IFN по отношение на преживяемост, без прогресиране (PFS) – от 5 до 10 месеца. TEM има подобни предимства пред IFN, като е удължил общата преживяемост (OS) на пациентите от 7,3 до 10,9 месеца. Аналогични терапевтични резултати постига и SOR спрямо най-добрите поддържащи здравни грижи (BSC), но с повишена честота на нежелани лекарствени реакции. Оценяването на бюджетните разходи за целеви терапии при метастатичен БКК варира от ICER: € 95 280/QALY за SUN до ICER: € 228 400/QALY за BEV + IFN. Изследователите считат, че при общоприетия праг на WTP в Англия от € 40 000/QALY нито една от анализираниите терапии не е разходно ефективна, като най-висока цена има BEV + IFN. При адаптиране на тези заключения към българската икономическа среда, където WTP ще бъде между € 15 000-€ 20 000/QALY (3 пъти БВП на човек от населението), ще се потвърди заключението на публикувания резултат от мета-анализа на Thompson et al. Интересно е, че изследователите използват като подход собствен PenTAG модел, който отчита разходи за всички целеви терапии, значително по-високи от представените данни в оценките на разходната ефективност, спонсорирани от фармацевтичната индустрия.

## 10. Карцином на яйчника (КЯ)

Bevacizumab е одобрен за лечение на КЯ. Проведеното литературно търсене откри два анализа, отговарящи на критериите за подбор. Данните от фармакоикономическите оценки са представени в табл. 17. Заключенията и на двата изследователски екипа (Chan et al., Cohn et al.) са еднотипни – PCB + mB удължава OS и PFS, но терапията е разходно неефективна (ICER: € 152 500/QALY, € 365 000/PFY) при високорискови пациенти с напреднал КЯ. D. Cohn et al. стигат до извода, че PCB + mB ще бъде разходно ефективна, ако дозировката на BEV бъде намалена с 25% или PFS се увеличи над 20 месеца. Chan et al. заключават, че терапията PCB + mB може да бъде разходно ефективна, ако дозировката на BEV бъде намалена от 15 mg/kg до 7,5 mg/kg.

## 9. Renal cell carcinoma (RCC)

For the treatment of metastatic RCC was approved one MoAB - bevacizumab (BEV) in combination with interferon (IFN). Thompson et al. [98] performed a comprehensive meta-analysis of published data on the efficacy, safety and cost-effectiveness of targeted therapies for the treatment of metastatic RCC - bevacizumab (BEV), sorafenib (SOR), sunitinib (SUN) and temsirolimus (TEM). Treatment BEV + IFN or SUN has demonstrated clinically significant advantages over IFN monotherapy in terms of survival, progression-free survival (PFS) - from 5 to 10 months. TEM has similar advantages to IFN, such as prolonged overall survival (OS) of patients in the 7.3 to 10.9 months. Similar therapeutic results achieved and SOR to best supportive care (BSC), but with an increased incidence of adverse reactions. Assessment of the budgetary costs of targeted therapies in metastatic RCC varies from ICER: € 95 280/QALY for SUN to ICER: € 228 400/QALY for BEV + IFN. Researchers consider that the conventional threshold of WTP in England from € 40,000/QALY none of the analyzed therapies is not cost effective, as the higher price has BEV + IFN. In adapting those findings to the Bulgarian economic environment where WTP will be between € 15 000 - € 20 000/QALY (3 times GDP per capita) will confirm the conclusion of the published results of a meta-analysis of Thompson et al. Interestingly, the researchers used as their own approach PenTAG model that takes into account costs of all targeted therapies, significantly higher than the data presented in the estimates of cost-effectiveness, sponsored by the pharmaceutical industry.

## 10. Ovarian cancer (OC)

Bevacizumab is approved for treatment of OC. The Conducted literature search revealed two analyzes that meet the selection criteria. Data from pharmacoeconomic evaluations are presented in Table 17. Conclusions of both research teams (Chan et al., Cohn et al.) are identical - Paclitax-el/Carboplatin/Bevacizumab (PCB) + maintenance Bevacizumab (mB) extended OS and PFS, but the therapy is cost ineffective (ICER: € 152 500/QALY, € 365 000/PFY) in high risk patients with advanced OC. D. Cohn et al. concluded that PCB + mB will be cost-effective if the dosage of BEV be reduced by 25% or PFS increases over 20 months. Chan et al. concluded that PCB + mB therapy can be cost effective if the dosage of the BEV be reduced from 15 mg/kg to 7,5 mg/kg.



Таблица 17. Фармакоикономически анализ на МАВТ за лечение на КЯ

Table 17. Pharmacoeconomic analysis of MoAB for treating OC

Автор, Година Author, Year	Целева популация Target population	Основни параметри Main parameters	Резултати Results
J. Chan et al., 2014 [99]	Високорискови пациенти с напреднал КЯ PCB + mB vs. PC  High-risk patients with advanced OC PCB + mB vs. PC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2013 Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Подход: действителни и прогнозни разходи  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2013 Time horizon: A lifetime Discount rate: 3% Approach: actual and estimated expenses	OS 36,6 мес. vs. OS 28,8 мес ICER: € 152 500/QALY  OS 36,6 months vs. OS 28,8 months ICER: € 152 500/QALY
D. Cohn et al., 2010 [100]	Високорискови пациенти с напреднал КЯ PCB + mB vs. PCB + vs. PC  High-risk patients with advanced OC PCB + mB vs. PCB + vs. PC	Перспектива: здравна Разходи: преки здравни Референтна година: 2010 Времени хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,5% Подход: ММ  Perspective: Health Costs: Direct health Reference year: 2010 Time horizon: 5 years Discount rate: 3.5% Approach: Markov Model	PFS 3,8 мес. поетапно арастваци; ICER: PCB - € 435 000/PFY PCB + mB - € 365 000/PFY  PFS 3,8 months gradually increasing; ICER: PCB - € 435 000/PFY PCB + mB - € 365 000/PFY

Сравнителният анализ на заключенията от настоящия анализ, препоръките на NICE и медицинските стандарти за лечение на онкологични заболявания в България [101] констатира значителни противоречия. Например препоръките на NICE (NICEg) за лечение на метастатичен КРК и препоръките на Българското онкологично дружество (БОДк), издадени като Национално консенсусно решение, 2015 г., от които се ръководи НЗОК, се различават в над 80% от NICE от препоръчаните терапевтични схеми и линии. Заключениета от проведен анализ на фармакоикономическите оценки преобладаващо потвърждават NICEg, които не препоръчват BEV + FOLFIRI [105] за първа линия терапия, нито PAN + FOLFOX [104]. Единствената МАВТ, която е препоръчана от NICEg за лечение от първа линия на метастатичен КРК, е CET + FOLFIRI (FOLFOX) [103]. От друга страна, БОДк препоръчва за първа линия терапия BEV + FOLFOX; BEV + FOLFIRI; PAN + FOLFOX [51]. Тези терапевтични препоръки не са съобразени не само с разходната ефективност на МАВТ, но и с терапевтичната ефикасност – CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX – OS 37,7 мес. vs. OS 30,4 мес. [109], както и CET + FOLFIRI vs. PAN + FOLFOX – 3,22 LY vs. 2,39 LY [70], когато това касае пациентите с RAS wt (див тип). Основната причина за големите различия в терапевтичните препоръки е, че БОДк като научно-медицинско дружество не отчита резултатите от сравнителните фармакоикономически анализи относно ефикасност, безопасност и разходна ефективност на МАВТ и лекарствените алтернативи, а НЗОК приема единствено препоръките на БОДк като ръководство за лечение на онкологичните заболявания. Тази причина оказва значително влияние и при установените различия в терапевтичните препоръки и за другите анализирани онкологични заболявания – табл. 18.

The comparative analysis of the findings of this analysis, recommendations of NICE and medical standards for treatment of oncological diseases in Bulgaria [101] found significant discrepancies. As the recommendations of NICE (NICEg) for the treatment of metastatic colorectal cancer and the recommendations of the Bulgarian Cancer Society (Bodeka) issued by national consensus decision in 2015, which govern NHIF vary more than 80% of NICE recommended regimens and lines. The conclusions of the analysis of pharmacoeconomic evaluations predominantly confirm NICEg, not recommended BEV + FOLFIRI [105] first line therapy or PAN + FOLFOX [104]. Only IATA, which is recommended by NICEg for first-line treatment of metastatic colorectal cancer is SET + FOLFIRI (FOLFOX) [103]. On the other hand, Bodeka recommended for first line therapy BEV + FOLFOX; BEV + FOLFIRI; PAN + FOLFOX [51]. These therapeutic recommendations are not consistent not only with the cost effectiveness of IATA but also with therapeutic efficacy - SET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFOX - OS 37,7 months. vs. OS 30,4 months. [109] and SET + FOLFIRI vs. PAN + FOLFOX - 3,22 LY vs. 2,39 LY [70] when it concerns patients with RAS wt (wild type). The main reason for the large differences in therapeutic recommendations is that Bodeka as scientific and medical company does not report the results of comparative pharmaco-economic analyzes on efficacy, safety and cost-effectiveness of MAVT and medicinal alternatives and NHIF only accept recommendations Bodeka as a guide for treatment of cancer diseases. Therefore significant impact and the differences found in the therapeutic recommendations for the other analyzed cancer - Table. 18.

**Таблица 18.** Различия в терапевтичните препоръки за прилагане на МАВТ за лечение на солидни злокачествени тумори (БОДк, ESMO vs. NICEg)

**Table 18.** Differences in therapeutic recommendations for the implementation of MoABs for the treatment of severe malignant tumors (BNAO, ESMO vs. NICEg)

МАВТ Monoclonal Antibodies	НАУЧНИ ДРУЖЕСТВА Scientific Societies		НАУЧНИ ИНСТИТУТИ ЗА ФАРМАКОИКОНОМИКА Scientific institutes for pharmacoeconomics	ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСК И АНАЛИЗ Pharmacoeconomic analysis
	БОДк [51] Bulgarian National Association of Oncology (BNAO)	ESMO European Society for Medical Oncology (ESMO)	NICEg National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	
<b>МЕТАСТАТИЧЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ – ПЪРВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ</b> Metastatic colorectal cancer - first line of therapy				
BEV + FOLFOX	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [105] Not recommended [105]	Разходно неефективна vs. CET + FOLFIRI [67] Cost ineffective vs. CET + FOLFIRI [67]
CET + FOLFOX при пациенти с RAS wt CET + FOLFOX in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се с по- ниска степен на достоверност (120) Recommended with a low degree of confidence (120)	Препоръчва се [102] Recommended [102]	-
CET + FOLFIRI при пациенти с RAS wt CET + FOLFIRI in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Препоръчва се [102] Recommended [102]	Разходно ефективна vs. BEV + FOLFOX [67]; vs. PAN + FOLFOX [70] Cost effective vs. BEV + FOLFOX [67]; vs. PAN + FOL- FOX [70]
PAN + FOLFOX при пациенти с RAS wt PAN + FOLFOX in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [103] Not recommended [103]	Разходно неефективна vs. CET + FOLFIRI [70] Cost ineffective vs. CET + FOLFIRI [70]
BEV + FOLFIRI	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [106] Not recommended [106]	-
BEV + CapeOx	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [105] Not recommended [105]	-
<b>МЕТАСТАТИЧЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ – ВТОРА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ</b> Metastatic colorectal cancer - second line of therapy				
CET + IRI при пациенти с RAS wt CET + IRI in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [106] Not recommended [106]	-
BEV + FOLFOX	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [106] Not recommended [106]	-
BEV + FOLFIRI	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [106] Not recommended [106]	-
CET при пациенти с RAS wt CET in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [106] Not recommended [106]	-
PAN + FOLFIRI при пациенти с RAS wt PAN + FOLFIRI in patients with RAS wt	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (120) Recommended (120)	Не се препоръчва [103] Not recommended [103]	-

МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА, HER2+ПЪРВА ЛИНИЯ – СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ Metastatic breast cancer, HER2+ first line - systemic therapy				
PER + TRA + DOC	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (113) Recommended (113)	-	Несигурни резултати за разходна ефективност vs. TRA + DOC Uncertain results of cost vs. performance TRA + DOC
TRA	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (113) Recommended (113)	Препоръчва се [107] Recommended [107]	Разходно ефективна vs. CTX [72, 73] Cost effective vs. CTX [72, 73]
TRA + PAC	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (113) Recommended (113)	Препоръчва се [108] Recommended [108]	-
TRA + DOC	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (113) Recommended (113)	Препоръчва се [108] Recommended [108]	-
TRA + CAP	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (113) Recommended (113)	Препоръчва се [108] Recommended [108]	Разходно ефективна vs. TRA [74] Cost effective vs. TRA [74]
МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА СТОМАХА, HER2+ – ПЪРВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ Metastatic stomach cancer, HER2+ - first line of therapy				
TRA + CIS + FU	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (121) Recommended (121)	Препоръчва се Recommended	Разходно ефективна vs. CIS + FU за IHC3+ [93] Cost effective vs. CIS + FU for IHC3 + [93]
МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА СТОМАХА – ВТОРА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ Metastatic Stomach cancer - second line of therapy				
Ramucirumab	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се с по-ниска степен на достоверност и под условие, че не се използва рутинно (121) It is recommended with a lower degree of reliability and the condition that is not routinely used (121)	-	-
Недоброкачествен рак на белия дроб – първа линия химиотерапия Malignant lung cancer - first-line chemotherapy				
BEV + GEM + CIS	Препоръчва се Recommended	Не се препоръчва (116) Not recommended (116)	Не се препоръчва [110] Not recommended [110]	Разходно неефективна vs. GEM + CIS [95] Cost ineffective vs. GEM + CIS [95]
BEV + CAR + PAC	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (116) Recommended (116)	Не се препоръчва [110] Not recommended [110]	Разходно неефективна vs. PAC + CAR [97], vs. CIS + PEM [96] Cost ineffective vs. PAC + CAR [97], vs. CIS + PEM [96]
МЕТАСТАТИЧЕН БЪБРЕЧНО КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ – ПЪРВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ Metastatic renal cell carcinoma - first line of therapy				
BEV + IFN	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се (117) Recommended (117)	Не се препоръчва [111] Not recommended [111]	Разходно неефективна vs. IFN [98] Cost ineffective vs. IFN [98]
МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИКА – ПЪРВА ТЕРАПЕВТИЧНА ЛИНИЯ Metastatic ovarian cancer - first line of therapy				
BEV + PAC + CAR	Препоръчва се Recommended	Препоръчва се единствено при пациенти с напреднал карцином на яйчника с лоша диагноза (122) It is recommended only in patients with advanced carcinoma of the ovary with poor diagnosis (122)	Не се препоръчва [112] Not recommended [112]	Разходно неефективна vs. PC [99, 100] Cost ineffective vs. PC [99, 100]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесът на подобряване на прозрачността и обективността на решенията за реимбурсиране на лекарствени продукти, вземани от НСЦРЛП, изисква прилагане на сравнителни оценки на ефикасността, безопасността и разходната ефективност. Сравнителният анализ на заключенията от настоящия анализ на фармакоикономическите оценки, препоръките на NICE и медицинските стандарти за лечение на онкологични заболявания на ESMO и в България констатира налични противоречия. Основната причина е, че НЗОК работи по медицински стандарти на БОДк, които не отчитат резултатите от сравнителните фармакоикономически анализи относно ефикасност, безопасност и разходна ефективност на целевите онкологични терапии и лекарствените алтернативи.

Важно е заключенията от адаптирани за локалната среда фармакоикономически оценки да бъдат използвани от НСЦРЛП при вземане на решения за реимбурсиране на целевите онкологични терапии, с цел повишаване на разходната ефективност на тези терапии. Към 2015 г. НСЦРЛП обосновава своите решения за реимбурсиране единствено с терапевтичните насоки и стандарти за лечение на онкологичните заболявания на професионалните медицински дружества. Този подход е недостатъчен, защото отчита единствено терапевтичната ефикасност и безопасност на лекарствените продукти. Оценкаването на разходната ефективност е обект на доклади за фармакоикономически оценки, които сравняват ефикасност, безопасност и разходи за новата лекарствена терапия със същите показатели на съществуващата терапевтична алтернатива. Липсата на сравнителното оценкаване на разходната ефективност на целевите онкологични терапии и издаване на препоръки към медицинските специалисти е една от причините, които водят до неконтролируемо увеличаване на разходите за реимбурсиране на лекарствени продукти през периода 2012-2015 в България.

## КНИГОПИС /REFERENCES

- Yaish, P., A. Gazit, C. Gilon et A. Levitzki. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science*, 1988; 242(4880):933-935.
- Posner, I., M. Engel, A. Gazit et al. Kinetics of inhibition by tyrosinase of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and analysis by a new computer program. *Mol Pharmacol*. 1994; 45(4):673-683.
- Soria, J. C., J. Y. Blay, J. P. Spano et al. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol*. 2011; 22(8):1703-1716.
- Smieliauskas, F., C. R. Chien, C. Shen et al. Cost-effectiveness analyses of targeted oral anti-cancer drugs: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2014, 32(7):651-680.
- Отчети за касово изпълнение на бюджета на НЗОК, 2013-2014. <https://www.nhif.bg>
- Закон за бюджета на НЗОК през 2015 г., ДВ, бр. 107 от 24 декември 2014.
- Rajaratnam, G. et J. Edwards. Imatinib for chronic myeloid leukaemia: a NICE mess. *Lancet*. 2001; 358(9296):1902-1906.
- Kefford, R. F. Drug treatment for melanoma: progress, but who pays? *Med J Aust*. 2012; 197(4):198-199.
- Drummond, M., B. Evans, J. LeLorier et al. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases – a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16(2):e273-281.
- Machado, M. et T. R. Einarson. Lapatinib in patients with metastatic breast cancer following initial treatment with trastuzumab: an economic analysis from the Brazilian public health care perspective. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2012; 4:173-182.
- Delea, T. E., P. Tappenden, O. Sofrygin et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ*. 2012; 13(5):589-603.

## CONCLUSIONS

The process of improving the transparency and objectivity of decisions on reimbursement of medicines taken by NSTSRLP requires application of comparative assessments of the efficacy, safety and cost efficiency. The comparative analysis of the findings of this analysis of pharmacoeconomic evaluations, recommendations from NICE and medical standards for treatment of oncological diseases and ESMO in Bulgaria finds available contradictions. The main reason is that NHIF work on medical standards Bodeka, ignoring the results of comparative pharmacoeconomic analyzes on efficacy, safety and cost-effectiveness of targeted cancer therapies and medicinal alternatives.

It is important conclusions adapted to the local environment pharmacoeconomic evaluations to be used by NSTSRLP decision making reimbursement of targeted cancer therapies to improve the cost-effectiveness of these therapies. 2015 NSTSRLP justify its decisions on reimbursement only with therapeutic guidelines and standards for the treatment of cancer of professional medical societies. This approach is inadequate because it only takes into account the therapeutic efficacy and safety of medicinal products. Assessing the cost-effectiveness is the subject of reports for pharmacoeconomic evaluations that compare the efficacy, safety and cost of the new drug therapy with the same indicators of the existing therapeutic alternatives. The lack of comparative assessment of the cost-effectiveness of targeted cancer therapies and issuing recommendations to healthcare professionals is one of the reasons that lead to an uncontrolled increase of the cost of reimbursement of medicinal products during the period 2012-2015 in Bulgaria.

12. Ebara, T., T. Ohno et T. Nakano. Quantitative medical cost-effectiveness analysis of molecule-targeting cancer drugs in Japan. *Daru*. 2013; 21(1):40-63.
13. Breitscheidel, L. Cost-utility of allogeneic stem cell transplantation with matched unrelated donor versus treatment with imatinib for adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ*. 2008; 11(4):571-584.
14. Reed, S. D., K. J. Anstrom, Y. Li et al. Updated estimates of survival and cost-effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5):435-446.
15. Chen, Z., C. Wang, X. Xu et al. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon- $\alpha$  for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese Public Health-Care System Perspective (CPHSP). *Value Health*, 12(suppl. 3):S85-S88.
16. Hoyle, M., G. Rogers, T. Moxham et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Value Health*, 14(8):1057-1067.
17. Ghatnekar, O., F. Hjalte et M. Taylor. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib – a Swedish model application. *Acta Oncol*. 2010; 49(6):851-858.
18. Kluibenschaedl, M. U. Rochan, D. Stenehjem et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of CML patients in the US. Society for Medical Decision Making, poster PS4-17, Oct. 2014.
19. Sanon, M., D. C. Taylor, A. Parthan et al. Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States. *J Med Econ*. 2013; 16(1):150-159.
20. Majer, I. M., H. Gelderblom, W. B. van den Hout et al. Cost-effectiveness of 3-year vs. 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands: a modelling study alongside the SSGXVIII/AIO trial. *J Med Econ*. 2013; 16(9):1106-1119.
21. Mabasa, V. H., S. C. Taylor, C. C. Chu et al. Verification of imatinib cost-effectiveness in advanced gastrointestinal stromal tumor in British Columbia (VINCE-BC study). *J Oncol Pharm Pract*. 2008; 14(3):105-112.
22. Paz-Ares, L., X. García del Muro, E. Grande et al. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol*. 2008; 10(12):831-839.
23. Contreras-Hernández, I., J. F. Mould-Quevedo, A. Silva et al. A pharmacoeconomic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2008; 98(11):1762-1768.
24. Demetri, G. D., P. Reichardt, Y. K. Kang et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863):295-302.
25. Vitale, A., M. L. Volk, D. Pastorelli et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology*. 2010; 51(1):165-173.
26. Carr, B. I., S. Carroll, N. Muszbek et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(11):1739-1746.
27. Muszbek, N., S. Shah, S. Carroll et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(12):3559-3569.
28. Cammà, C., G. Cabibbo, S. Petta et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013; 57(3):1046-1054.
29. Chouaid, C., H. Le Caer, C. Locher et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer*. 2012; 12:301-314.
30. Chouaid, C., H. Le Caer, R. Corre et al. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). *Clin Lung Cancer*. 2013; 14(2):103-107.
31. Wang, S., L. Peng, J. Li et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One*. 2013; 8(3):e55917.
32. Vergnenègre, A., J. A. Ray, C. Chouaid et al. Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012; 4:31-37.
33. Klein, R., R. Wielage, C. Muehlenbein et al. Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(8):1263-1272.
34. Thongprasert, S., S. Tinmanee et U. Permsuwan. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012; 8(1):53-61.
35. Lewis, G., M. Peake, R. Aultman et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res*. 2010; 38(1):9-21.
36. Cromwell, I., K. van der Hoek, B. Melosky et al. Erlotinib or docetaxel for second-line treatment of non-small cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(12):2097-2103.
37. Carlson, J. J., C. Reyes, N. Oestreicher et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008; 61(3):405-415.
38. Kelly, R. J., B. E. Hillner, T. J. Smith. Cost-effectiveness of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive, non-small-cell lung cancer: who is going to blink at the cost? *J Clin Oncol*. 2014; 32(10):983-985.
39. Remák, E., C. Charbonneau, S. Négrier et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(24):3995-4000.
40. Wu, B., B. Dong, Y. Xu et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32530.
41. Calvo Aller, E., P. Maroto, N. Kreif et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13(12):869-877.

42. Benedict, A., R. A. Figlin, P. Sandström et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011; 108(5):665-672.
43. Purmonen, T., J. A. Martikainen, E. J. Soini et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clin Ther.* 2008; 30(2):382-392.
44. Paz-Ares, L., J. G. del Muro, E. Grande et S. Díaz. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35(4):429-438.
45. Hoyle M., C. Green, J. Thompson-Coon et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):55-60
46. Casciano R., M. Chulikavit, G. Di Lorenzo et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*, 2011; 14(6):846-851.
47. Reza H., T. Delea, J. Amdahi et al. Cost-effectiveness of pazopanib as a first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma patients in US. *J Clin Oncol.* 2014; 32, abstr. 17551.
48. Özer-Stillman I., A. Ambravane, P. Ciso et al. An economic analysis of axitinib and sorafenib for second-line treatment of cytokine-refractory patients with advanced renal cell carcinoma in US. *J Clin Oncol.* 2013; 31(12):1561-1572.
49. Tam, V.C., Y. J. Ko, N. Mittmann et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2013; 20(2):e90-e106.
50. Casciano R., M. Chulikavit, A. Perrin et al. Cost-effectiveness of everolimus vs. sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *J Med Econ.* 2012; 15(suppl 1):55-64.
51. Медицински стандарти за системно лечение, оценка на лечебен ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни, Българско онкологично дружество, Национално консенсусно решение, 2015
52. Two breast cancer drugs not cost effective says final NICE guidance, June, 2012
53. Lapatinib in combination with capecitabine chemotherapy for HER-2 receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer, *Cancer Drugs Fund Decision Summary*, January 2015
54. NICE technology appraisal guidance (TA86), October 2004
55. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumors, NICE technology appraisal guidance (TA179), September 2009
56. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, NICE technology appraisal guidance (TA189), May 2010
57. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer, first-line NICE technology appraisal guidance (TA162), November 2008
58. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA192), July 2010
59. Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal), NICE technology appraisal guidance (TA175), July 2009
60. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene, NICE technology appraisal guidance (TA296), September 2013
61. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma, NICE technology appraisal guidance (TA215), February 2011
62. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first-and-second-line), sunitinib (second -line) and temsiro-limus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, NICE technology appraisal guidance (TA178), August 2009
63. Sunitinib for the first -line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, NICE technology appraisal guidance (TA169), March 2009
64. Stern, M. et R. Herrmann. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. – *Crit. Rev. Oncol Hematol.*, 2005, 54(1):11-29.
65. Kelley, B. Industrialization of mAb production technology: the bioprocessing industry at a crossroads. – *MABs.* 2009, 1(5):443-452. Epub 2009 Sep 16.
66. Позитивен лекарствен списък, Приложение 2, януари 2015. <https://www.mh.government.bg>
67. Asseburg, C., M. Frank, C. H. Köhne et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. – *Clin Ther.* 2011; 33(4):482-497.
68. Hoyle, M., J. Peters, L. Crathorne, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. – *Value Health*, 2016, 16(2):288-296.
69. Graham, C. N., G. Hechmati, J. Hjelmgren et al. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. – *Eur J Cancer.*, 2014, 50(16):2791-801.
70. Samyshkin, Y., N. Hertel, I. Griebisch. Cost-effectiveness of cetuximab, bevacizumab, and panitumumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) for patients with KRAS wild-type (wt) tumors in the United Kingdom. – *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e16571).
71. D. A. Goldstein, Q. Chen, D. H. Howard et al. Cost-effectiveness analysis (CEA) of bevacizumab (Bev) in first- and second-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). – *J. Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr. 6502).
72. Perez-Ellis C., A Goncalves, J Jacquemier et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab (herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. – *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(5):492-498.
73. Hall, P. S., C. Hulme, C. McCabe et al. Updated cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer: a UK perspective considering duration of benefit, long-term toxicity and pattern of recurrence. – *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(5):415-432.
74. Kurian, A. W., R. N. Thompson, A. F. Gaw et al. A cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab regimens in early HER2/neu-positive breast cancer. – *J Clin Oncol*, 2007, 25(6):634-41.
75. Refaat, T., M. Choi, G. Gaber et al. Markov model and cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer. – *Am J Clin Oncol.* 2014, 37(5):480-485.

76. Montero, A. J., K. Avancha, S. Glück et al. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. – *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, 132(2):747-751.
77. Kourlaba G., V. Rapti, A. Alexopoulos et al. Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane vs. bevacizumab plus paclitaxel and bevacizumab plus capecitabine for the management of postmenopausal women with ER+breast cancer. – *Ann. Oncol.*, 2014, 25 (suppl\_4): iv116-iv136. 10.1093/annonc/mdu329
78. Cost-effectiveness of trastuzumab emtansine (Kadcyla®), as a single agent for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. National Centre for Pharmacoeconomics, June 2014.
79. André, F., R. O'Regan, M. Ozguroglu et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. – *Lancet Oncol.* 2014, 15(6):580-591.
80. Main, C., M. Pitt, T. Moxham et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. – *Health Technol Assess.* 2010, 14(Suppl. 2):27-32.
81. Hoyle, M., L. Crathorne, R. Garside et al. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. – *Health Technol Assess.* 2011, 15 Suppl 1:61-67.
82. Reyes, C., G. Gzauskas, U. Becker et al. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab versus ofatumumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). 56th ASH® Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, 6-9 Dec. 2014, Abstract 3471.
83. Herring W., I. Pearson, M. Purser et al. Cost-effectiveness of ofatumumab plus chlorambucil in first line chronic lymphocytic leukemia in Canada. ISPOR 17th Annual European Congress, 8-12 Nov. 2014, Amsterdam.
84. Khor, S., J. Beca, M. Krahn et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. – *BMC Cancer*, 2014, 14:586-593.
85. Coiffier, B., J. H. Best, L. F. Omnes et al. Cost-effectiveness of rituximab in treatment of diffuse large b-cell lymphoma. – *Oncology*, 2002. Available at: <http://www.cancernetwork.com/review-article/cost-effectiveness-rituximab-treatment-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.
86. Lazzaro, C. et M. Beelke. Analisi costi-efficacia di 90Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili nel trattamento dei pazienti affetti da Linfoma Non-Hodgkin (LNH) refrattario o recidivato. – *Farmeconomia*, 2005, 6(4):317-332.
87. Soini, E. J., J. A. Martikainen et T. Nousiainen. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. – *Ann. Oncol.*, 2011, 22(5):1189-1197.
88. Flowers, C. R., J. C. Sambrook, A. Briggs et al. Cost-effectiveness of tositumomab and iodine I-131 tositumomab (Bexxar therapeutic regimen (BTR)), in treatment of non-Hodgkin lymphoma (NHL). ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(18S): 8089.
89. Roth, J. A., J. J. Carlson, et S. D. Ramsey. Cost-effectiveness assessment of brentuximab vedotin to prevent progression following autologous stem cell transplant in Hodgkin lymphoma in the United States. 56th ASH® Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, 6-9 Dec. 2014, Abstract 2657.
90. Petersdorf, S. H., K. J. Kopecky, M. Slovak et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. – *Blood*, 2013, 121(24):4854-4860.
91. Burnett, A. K., N. H. Russell, R. K. Hills et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. – *J. Clin. Oncol.* 2012, 30(32):3924-3931.
92. Burnett, A. K., R. K. Hills, A. E. Hunter et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. – *Leukemia*, 2013, 27(1):75-81.
93. Shiroya, T., T. Fukuda, K. Shimozuma. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. – *Br. J. Cancer*, 2011, 105(9):1273-1278.
94. Giuliani, G., F. Grossi, F. de Marinis et al. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. – *Lung Cancer*, 2010, 69 Suppl 1:S11-17.
95. Goulart, B. et S. Ramsey. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. – *Value Health*, 2011, 14(6):836-845
96. Klein, R., C. Muehlenbein, A. M. Liepa et al. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. – *J. Thorac. Oncol.*, 2009, 4(11):1404-14.
97. Grusenmeyer, P. A. et R. J. Gralla. Examining the cost and cost-effectiveness of adding bevacizumab to carboplatin and paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(18S):6057.
98. Thompson Coon, J., M. Hoyle, C. Green et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. – *Health Technol. Assess.*, 2010, 14(2):1-184.
99. Chan J. K., T. J. Herzog, L. Hu et al. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer – a cost-effectiveness analysis. – *Oncologist*, 2014, 19(5):523-527.
100. Cohn, D. E., K. H. Kim, K. E. Resnick et al. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. – *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(10):1247-1251.
101. Whyte, S., A. Pandor, M. Stevenson. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a NICE single technology appraisal. – *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(12):1119-1132.
102. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE technology appraisal guidance (TA176), Aug. 2009, Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA176>

103. Panitumumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer (terminated appraisal). NICE technology appraisal guidance (TA240), Dec. 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA240>
104. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA118), Jan. 2007. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA118>
105. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA212), Dec. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA212>.
106. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (mono-therapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal guidance 118) (TA242). Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA242>
107. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer (TA107). Aug. 2006, Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA107>
108. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. NICE technology appraisal guidance (TA34). <http://www.nice.org.uk/guidance/TA34>, March 2002.
109. Fleeman, N., A. Bagust, S. Beale et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. – *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(1):13-23.
110. Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer, NICE guidelines (CG121), April 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>.
111. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (TA178). Aug. 2009, Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/ta178-renal-cell-carcinoma-costing-statement2>.
112. Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer. May, 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA284>.
113. F. Cardoso et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Available at: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html>
114. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; The ESMO/European Sarcoma Network Working Group Available at: <http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>
115. C. Verslype et al; Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii41.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii41.full.pdf+html)
116. M. Reck et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Available at: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
117. B. Escudier et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii49.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii49.full.pdf+html)
118. T. Seufferlein et al; Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii33.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii33.full.pdf+html)
119. Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues. *Small GTPases*. 2010;1:2–27
120. E. Van Cutsem et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii1.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii1.full.pdf+html)
121. T. Waddell et al. Gastric cancer: ESMO–ESDO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_6/vi57.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi57.full.pdf+html)
122. J. A. Ledermann et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_6/vi24.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi24.full.pdf+html)

## Научен колектив

**Научен ръководител:** проф. Тони Веков, д.м.н., Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве, катедра: Общественоздравни науки, Търговска Лига- Национален аптечен център – Изпълнителен директор.

**Научен консултант:** проф. д-р Петко Салчев, д.м., Национален център по обществено здраве и анализи, дирекция: Класификационни системи - директор, представител на HTA network

**Научен редактор:** проф. Илко Гетов, д.ф., Медицински университет, София, Факултет по фармация, Български фармацевтичен съюз – Председател

### Членове:

Доц. Надя Велева, д.м., Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве

маг.фарм. Евгени Григоров, д.ф., Регионална здравноосигурителна каса, София-град

маг.фарм. Христина Лебанова, д.ф., Медицински университет, Плевен, Факултет по обществено здраве

## Research team

**Scientific Leader:** Prof. Tony Vekov, DMedSc, Medical University, Pleven, Faculty of Public Health, Department: Public Health sciences, Commercial Liga- National Pharma Center - Executive Director.

**Scientific adviser:** prof. Dr. Petko Salchev, MD, PhD, National Center for Public Health and Analyses Directorate: Classification Systems - Director, Representative of HTA network

**Scientific editor:** Professor. Ilko Getov, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Pharmacy, Bulgarian Pharmaceutical Union – Chairman

### Members:

Assoc. Prof. Nadia Veleva, PhD, Medical University, Pleven, Faculty of Public Health

Master of Pharmacy Evgeni Grigorov, PhD, Regional Health Insurance Fund, Sofia-city

Master of Pharmacy Christina Lebanova, PhD, Medical University, Pleven, Faculty of Public Health



**КОНФЛИКТ НА ИНТЕРЕСИ**

Предложеният доклад е резултат от съвместна научна дискусия между представители на НЦОЗА и експерти в областта на HTA. Целта е да бъде подпомогната дейността на Министерството на здравеопазването и НЦОЗА за създаване на нормативна структура и процедури по институционализиране на дейностите по HTA.

Докладът не е финансиран от МЗ, НЗОК, НСЦРЛП, НЦОЗА, БЛС, БФС, фармацевтична индустрия или друга организация.

Докладът е резултат единствено на научните интереси на членовете на авторския колектив.

Нито един от членовете на научния колектив няма участие в дружества, които произвеждат, разпространяват, промотират или предписват целеви онкологични лекарствени терапии.

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм  
Национален център по обществено здраве и анализи, София,  
бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15  
Тел.: 8056349

**CONFLICT OF INTERESTS**

The proposed report is the result of joint scientific discussion between representatives of NCPHA and experts in the field of HTA. The aim is to support the work of the Ministry of Health and NCPHA establishing a regulatory structure and procedures on institutionalization of HTA activities.

The report is not funded by the Ministry of Health, NHIF, NCPRMP, NCPHA, BMA, BPHU, pharmaceutical industry or another organization.

The report is the result only of scientific interest of the members of the team of authors.

None of the members of the research team participate in companies that produce, distribute, promote or prescribe targeted cancer drug therapies.

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм  
Национален център по обществено здраве и анализи,  
София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15  
Тел.: 8056349

## ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТА В МБАЛ “Д-Р АТАНАС ДАФОВСКИ” АД - ГР. КЪРДЖАЛИ

**Тодор Черкезов**

МБАЛ “Д-р Атанас Дафовски” АД, Кърджали - изпълнителен директор

### РЕЗЮМЕ

Всяко лечебно заведение за болнична помощ, което се стреми да привлече повече пациенти чрез по-добро и качествено обслужване, ориентира своята политика към изискванията, индивидуалните нагласи и предпочитанията на пациента.

Изучаването на профила на пациента е в центъра на пациенто-центричния подход при вземането на управленски решения.

Съвременният болничен мениджмънт е немислим без доброто познаване на пациентите като соматичен и психичен статус, индивидуални качества и социална среда. Това е условие за предприемане на организационни мерки за постигане на удовлетвореност на пациента от лечението и здравните грижи.

**Ключови думи:** пациенти, пациенто-центричен подход, пациентопоток, социално значими заболявания, болнично лечение.

Вземането на управленски решения е неизменно право и задължение на болничния мениджър в неговата роля при реализиране на политиката и целите на лечебното заведение. Става въпрос не за просто действие, а за процес, базиран на анализ на данните, отчитане на обстоятелствата, възможностите и ресурсите, предприемане на необходимите стъпки за реализация и предвиждане на евентуални трудности и проблеми. В епицентъра на болничното медицинско обслужване е пациентът, който трябва да се познава много добре като соматичен и психичен статус, индивидуални качества и социална среда. За да намери място посоченият пациентоцентричен подход в управленските решения, много е важно най-малко веднъж годишно да се анализира профилът на пациента.

Настоящото проучване е направено въз основа на данните за преминалите лекувани пациенти в МБАЛ «Д-р Атанас Дафовски» АД, гр.Кърджали, през периода 2010-2012 г.

## PATIENT'S PROFILE AT MBAL (GENERAL HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT) “DR ATANAS DAFOVSKI” AD, TOWN OF KARDZHALI

**Todor Cherkezov**

Executive Director of MBAL “Dr Atanas Dafovski” AD, Kardzhali

### ABSTRACT

Any establishment for hospital care aiming to attract more patients through better and quality service directs its policy towards the patient's requirements, individual attitudes and preferences.

The study of patient's profile is in the centre of the patient-oriented approach at managerial decision-making.

The modern hospital management is impossible without having a good knowledge of the patients in terms of their somatic and mental status, personal qualities and social environment. This is a necessary condition for taking organizational measures to achieve patient's satisfaction with the treatment and medical care.

**Key words:** patients, patient-oriented approach, patient flow, socially significant diseases, hospital treatment.

Managerial decision-making is an inherent right and obligation of the hospital manager in his/her role in the implementation of policies and objectives of the hospital. It is not just a simple action, but a process, based on data analysis, reporting the circumstances, opportunities and resources, taking the necessary steps towards implementation and anticipating of any possible difficulties and problems. At the epicenter of hospital medical care is the patient, whose somatic and mental status, personal qualities and social environment the doctor needs to be familiar with. In order to put into practice the above-mentioned patient-oriented approach in managerial decisions, it is of great importance to analyze the profile of the patient at least once a year.

This study was carried out based on the data about the patients treated in MBAL “Dr Atanas Dafovski” AD, Kardzhali during the period from 2010 to 2012.

Фигура 1. Брой преминали пациенти от 2010 до 2012 г.

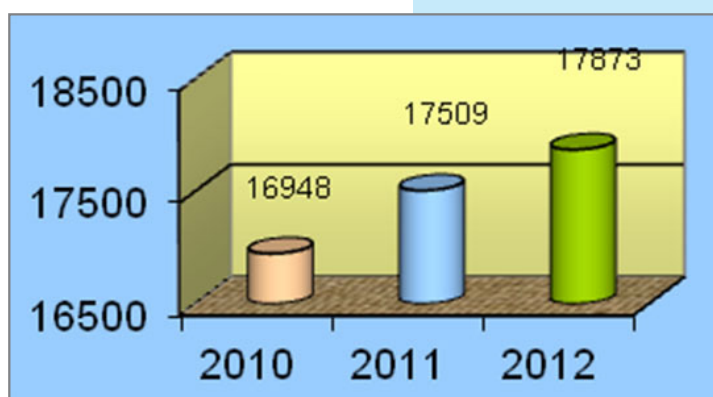


Fig.2. Number of Treated patients from 2010 to 2012

Данните показват известна устойчивост като броят на преминалите пациенти варира с разлика между 200 и 500 пациенти в наблюдавания период.

**По пол и възрастови групи преминалите пациенти през 2012 г. се разпределят както следва :**

Таблица 1.

ПРЕМИНАЛИ ПАЦИЕНТИ през 2012 г.		брой	Относителен дял %
		17873	
Пол	мъже	7802	43,7
	жени	10071	56,3
Възрастови групи	До 17 г.	3279	18,3
	от 18 - 64 г.	9040	50,6
	над 65 г.	5554	31,1
Възрастови групи и пол	От 18 - 64 г.	9040	
	от тях:	3346	37,0
	мъже		
	жени	5694	63,0
	Над 65 г.	5554	
	от тях:	2657	47,8
мъже			
жени	2657	47,8	

Преобладават жените (56.3% ). Най-много пациенти са лекувани във възрастовата група от 18 до 64 години (50.6% ). Голям дял заемат пациентите над 65 години -31%. Тези данни кореспондират с трайната тенденция за демографско застаряване на населението. Увеличаването на средната продължителност на живота и миграционните процеси все повече ще правят актуален проблема за медицинското обслужване на хората от т.нар. ”трета възраст”.

По местоживеење определен превес имат градските жители, предимно от община Кърджали.

The above data show some sustainability, as the number of sick people treated varies with a difference of between 200 and 500 patients in the reference period.

**By sex and age, the groups of sick people treated**

Table 1.

TREATED PATIENTS DURING 2012		Number	Relative portion %
		17873	
Sex	Men	7802	43,7
	Women	10071	56,3
Age groups	Under 17 years old	3279	18,3
	From 18 to 64 years old	9040	50,6
	Over 65	5554	31,1
Age groups and sex	From 18 to 64 years old	9040	
	of which:	3346	37,0
	men		
	women	5694	63,0
	Over 65	5554	
	of which:	2657	47,8
men			
women	2657	47,8	

Women prevail (56.3% ). The most of the treated patients are from the age group from 18 to 64 years old (50.6% ). Patients over 65 present a big portion – 31%. These data correspond to the steady trend of demographic aging. The increasing of the average life expectancy, as well as the migration processes, will make the problem of medical servicing of people of so called “third age” more and more topical.

With regard to residence, urban residents have some prevalence, mostly from Kardzhali Municipality.

Таблица 2.

Преминали пациенти по местоживееене	ОБЩО пациенти	17873	%
	от градовете	10936	61,2
	от селата	6920	38,7
	Чуждестранни граждани	17	0,1
	<b>ОБЩО</b>	<b>17873</b>	
	<b>от област Кърджали</b>	<b>17127</b>	<b>95,8</b>
	от тях: от община Кърджали	10355	57,9
	от тях от град Кърджали	6604	36,9
	от община Ардино	851	4,8
	от община Джебел	940	5,3
	от община Кирково	1558	8,7
	от община Крумовград	1248	7,0
	от община Момчилград	1341	7,5
	от община Черноочене	834	4,7
	<b>от други области</b>	<b>746</b>	<b>4,2</b>

Две трети от постъпилите болни (61.3%) са жителите на градовете. Тези данни свидетелстват за урбанизационни процеси и за промяна на картата на местоживееене на област Кърджали. Регион с традиционно в миналото селско население, днес е с преобладаващо градско население. Въпреки това все още една трета (38,7) от обслужваните пациенти са селски жители.

Основната част от пациентопотока се формира от жители на община Кърджали по две причини – тази община е най-голямата в областта, а МБАЛ ”Д-р Ат. Дафовски” АД се явява не само областна, но и общинска болница за Кърджали.

Обслужването на здравнонеосигурени пациенти продължава да е проблем за болницата. За тези пациенти лечебното заведение обикновено не получава финансов ресурс.

Таблица 3.

Здравноосигурителен статус	ОБЩО	17873	%
	от тях: здравноосигурени	17569	98,3
	неосигурени	304	1,7

Данните в табл.3 се отнасят за хоспитализираните пациенти. Ако отчетем преминалите през спешно-приемно отделение и нехоспитализирани, то броят на неосигурените, обслужени в болницата, значително нараства.

Структурата на заболяванията, които се явяват най-честа причина за хоспитализация, е следната:

Table 2.

Treated patients by place of living	TOTAL	17873	%
	Urban residents	10936	61,2
	Rural residents	6920	38,7
	Foreign citizens	17	0,1
	<b>TOTAL</b>	<b>17873</b>	
	<b>from Kardzhali District</b>	<b>17127</b>	<b>95,8</b>
	of which: from Kardzhali Municipality	10355	57,9
	of which: from the town of Kardzhali	6604	36,9
	from Ardino Municipality	851	4,8
	from Dzhebel Municipality	940	5,3
	from Kirkovo Municipality	1558	8,7
	from Krumovgrad Municipality	1248	7,0
	from Momchilgrad Municipality	1341	7,5
	from Chernoochene Municipality	834	4,7
	<b>from other municipalities</b>	<b>746</b>	<b>4,2</b>

Two thirds of the patients received (61.3%) are inhabitants of towns. These data indicate urbanization processes and change of the residence map of Kardzhali Municipality. Being a region with traditionally rural population in the past, nowadays it has prevailing urban population. Nevertheless, still one third (38.7) of the patients serviced are rural residents.

The main part of the patient flow is formed from the residents of Kardzhali Municipality, and this is for two reasons – this municipality is the biggest in the District, and MBAL “Dr Atanas Dafovski” AD presents not only a District hospital, but also a Municipal hospital for Kardzhali.

Servicing of health-uninsured patients remains a problem for the hospital. For those patients the hospital usually does not receive any financial resource.

Table 3.

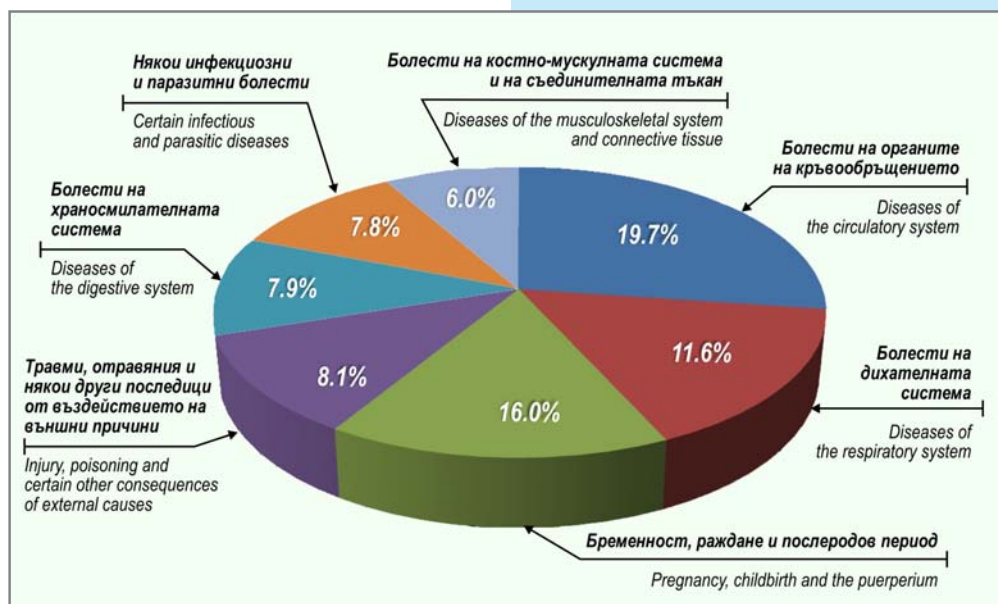
Health-insurance status	TOTAL	17873	%
	of which: health-insured	17569	98,3
	health-uninsured	304	1,7

The data in Table 3 are related to patients hospitalized. If the patients having passed through the emergency ward and the non-hospitalized ones are considered, then the number of health-uninsured patients serviced in the hospital will increase significantly.

The structure of diseases which have been the most common reason for hospitalization is as follows:

**Фигура 2.** Болести, които са най-честа причина за хоспитализация по МКБ в %

**Fig.2.** Diseases being the most common reason for hospitalization under ICD in %



Социалнозначимите заболявания – исхемична болест на сърцето, остър инфаркт на миокарда, мозъчносъдова болест и захарен диабет заемат важно място като причина за хоспитализация.

Socially significant diseases – ischemic heart disease, acute myocardial infarction, cerebrovascular disease and diabetes mellitus occupy an important position as a cause of hospitalization.

Категорична е тенденцията за „подмладяване” на съдовата патология, като все повече хора във възрастта от 30-50 години стават жертва на сърдечен или мъзъчен инфаркт.

There is a steady trend of «rejuvenation» of vascular pathology, as more and more people at the age of 30-50 years become victims of cardiac or cerebral infarction.

Исходът от заболяването показва, че най-много пациенти са изписани с подобрение, следвани от тези, които са оздравели (табл.4.).

The outcome of the disease shows that most patients are discharged with improvement, followed by those who were healed (table.4.).

**Таблица 4.**

Исход от заболяването	ОБЩО	17706	%
	Оздравяли	6387	36,1
	Изписани с подобрение	10827	61,1
	Изписани без изменение	188	2,9
	Изписани с влошаване	22	0,2
	Починали	283	1,6

**Table 4.**

Outcome of the disease	TOTAL	17706	%
	Healed	6387	36,1
	Discharged with improvement	10827	61,1
	Discharged with no change	188	2,9
	Discharged with change for the worse	22	0,2
	Deceased	283	1,6

Интересни са данните за начина на насочване на болни за стационарно лечение (табл.5).

The data on how to direct patients for hospital treatment are also interesting (table.5.).

**Таблица 5.**

По изпращащо ЛЗ	Насочени от МБАЛ (СПО И ПКК)	7764	43,9
	Насочени от специалист (СИМП/МЦ/ДКЦ)	7545	42,7
	Насочени от ОПЛ	2375	13,4

**Table 5.**

By the directing medical institution	Directed by MBAL (Emergency Reception ward and Reception Consultation Office)	7764	43,9
	Directed by a specialist (Specialized outpatient medical care / Medical Centre / Diagnostic and Consultation Center)	7545	42,7
	Directed by GP	2375	13,4

Установява се, че най-голям брой пациенти са насочени в стационара от спешното приемно отделение и приемно-консултативните кабинети на болницата. На следващо място по брой изпратени за болнично лечение пациенти се нареждат специалистите от доболничната помощ, следвани от общопрактикуващите лекари.

В заключение може да се каже, че изложените данни оформят следния обобщен профил на пациента в МБАЛ “Д-р Атанас Дафовски” – жена, във възрастовата група от 18-64г, от гр.Кърджали, здравноосигурена, постъпила по спешност през спешния портал или планоно, след преглед от лекар-специалист.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Тодор Черкезов, дм  
МБАЛ «Д-р Атанас Дафовски» АД  
гр. Кърджали, Бул. “Беломорски” №53  
тел: 0889242961  
dr\_tcherkeзов@abv.bg

It was found that the greatest number of patients are directed to the hospital from the Emergency Reception ward and the Reception Consultation Offices at the hospital. Specialists from outpatient care rank next in regard of the number of patients directed for hospital treatment, followed by General Practitioners.

In conclusion it can be said that the data presented form the following summary profile of the patient at MBAL “Dr Atanas Dafovski” – a woman, within the age range from 18 to 64 years, from the town of Kardzhali, health-insured, received as an emergency case through the emergency portal or planned, after examination by a specialist doctor.

**Address for correspondence:**

Dr Todor Cherkeзов, DM  
MBAL “Dr Atanas Dafovski” AD  
town of Kardzhali 53, Belomorski Blvd.  
tel: 0889242961  
dr\_tcherkeзов@abv.bg

## ПРИЛОЖЕНИЕ НА СОФТУРЕНИ БИБЛИОТЕКИ С ОТВОРЕН КОД ЗА ОБРАБОТКА НА СПЕЦИАЛИЗИРАНИ МЕДИЦИНСКИ ИЗОБРАЖЕНИЯ

Полина Михова, Георги Петров, Филип Андонов  
Нов български университет

### РЕЗЮМЕ

Тази публикация се фокусира върху възможностите за прилагане на отворени софтуерни библиотеки за обработка на медицински изображения, съхранени в DICOM формат, като в частност е представено решение за използване на триизмерни хистограми (3D) на последователности от изображения за създаването на методи за бърза предварителна обработка и сравнение на поредици медицински изображения. Методът, описан тук, използва оригинален алгоритъм за многомерен статистически непараметричен анализ на семантично свързани изображения, използван в системи за сигурност и видео обработка. Авторите са съсредоточени върху специфичните особености на метода и необходимите промени в алгоритъма, което дава възможност да се използва в областта на обработката на медицински изображения.

**Ключови думи:** 3D хистограми на изображения; DICOM; pydicom; сравнение на медицински изображения

### ВЪВЕДЕНИЕ

Масовата употреба на цифровите системи за образна диагностика в медицината създадоха предпоставки за натрупване на огромно количество пациентски записи, свързани с информация. Едновременно с това, развитието и въвеждането на Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) (1) стандарта позволи съществено да бъдат снижени разходите за трансфер на медицински изображения, като така улесни и съдейства за поевтиняване и подобряване качеството на медицинското обслужване. Съществен напредък се наблюдава при разработката на алгоритми за реконструкция, обработка и анализ на медицински изображения, свързани с откриването на заболявания в техен ранен стадий. Независимо от този напредък следва да се отбележи, че повечето болнични и здравни заведения, въпреки развиващата се информационна инфраструктура, архивират тези записи в класически файлови сървъри. Това затруднява бъдещото им използване при обмяна на добри практики между отделните лечебни заведения и лекари както в лечението, така и в диагностиката на заболяванията. Разработката на затворени системи за обработка и съхранение на подобни медицински записи е крайно скъпа и доказано неефективна, поради

## APPLICATIONS OF OPEN SOURCE FRAMEWORKS FOR ADVANCED MEDICAL IMAGE PROCESSING

Polina Mihova, Georgi Petrov, Filip Andonov  
New Bulgarian University

### ABSTRACT

This publication focuses on the opportunities for application of open software libraries for processing medical images stored in DICOM format, and in particular is presented solution for application of three-dimensional histograms (3D) of image sequences to create methods for rapid pretreatment comparison. The method, described here, uses an original algorithm for multidimensional non-parametric statistical analysis of semantically related images used in security systems and video processing. Authors focus on specific method features and the necessary changes in the algorithm, which allow to be used in the field of medical image processing.

**Keywords:** 3D image histograms; DICOM; pydicom; medical image comparison

### INTRODUCTION

The widespread use of digital imaging systems in medicine created conditions for accumulation of huge amount of patient records and related information. Simultaneously, the development and introduction of Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) (1) standard allow essential lowering the cost of medical images transfer, which facilitated and contributed to weakening and improving the quality of medical services. Substantial progress has been made in the development of algorithms for reconstruction, processing and analysis of medical images related to the discovery of diseases in their early stages. Despite that, it should be noted that most hospitals nevertheless growing information infrastructure archived these records in classic file servers, which hampers its future, when medical experts need to exchange good practices in the treatment and diagnosis of disease between hospitals and medical experts. Development of closed systems for processing and storage of such medical records is extremely expensive and proved ineffective due to the inability of doctors to use the latest methods and

невъзможността лекарите да ползват последните новости в методиките и техниките за дигитална обработка и компютърно подпомогнат анализ на медицинските изображения. Именно поради това редица водещи университети в света създават интегрирани фреймуърк решения, позволяващи реализацията на единен подход към системите за обработка и анализ на медицински изображения, каквато е и използваната за нуждите на това изследване *pydicom* система.

## КРАТЪК ОБЗОР

За реализацията на конкретния пример екипът ни се спира на употребата на три съвременни софтуерни системи с отворен код, даващи възможност за бърза разработка на приложения и получили широко разпространение сред водещи университети в областта на информационните и комуникационните технологии.

### *Python*

Python е съвременен скриптов програмен език от високо ниво с общо предназначение. Основан е на философията за четимост, елегантност и минимализъм на кода. Python е напълно обектно-ориентиран, императивен език с динамични типове и автоматично управление на паметта. Той разполага с огромна стандартна библиотека, позволяваща реализация на огромно количество математически методи за обработка. Важно е да се отбележи, че референтната реализация на Python – CPython е свободен софтуер с отворен код. Някои големи организации използват Python: Google, Yahoo!, CERN, NASA, Industrial Light and Magic. Създадени са множество библиотеки, позволяващи използването на Python в научни изчисления – NumPy, SciPy, Matplotlib. В много операционни системи Python е стандартен компонент и може да бъде използван от командния ред за писане на скриптове. Особено важен параметър на езика е максимално краткото време за усвояване от неспециалисти.

### *pydicom*

*pydicom* е специализирана библиотека за четене и запис на DICOM файлове и атрибутите към тях. Библиотеката позволява интеграция с разнообразни софтуерни инструменти за разработка, като matplotlib, Python Imaging Library и Tkinter и др.

### *SimpleCV*

*SimpleCV* е фреймуърк с отворен код за изграждане на приложения за компютърна визуализация и обработка. Той предоставя лесен достъп до по-мощни библиотеки като OpenCV.

## ЦЕЛ

Във връзка с необходимостта от развитие на системи за автоматизиран сравнителен анализ на различни пациентски записи, както и с цел извличане на знания, свързани с лечението на пациентите и обмена на добри практики,

techniques of digital processing and computer-assisted analysis of medical images. That is why a number of leading universities in the world created frameworks were integrated solutions enable the realization of a systems approach for processing and analysis of medical images.

## SHORT LITERATURE REVIEW

For the realization of this example, we selected to use of three advanced open source software systems, enabling rapid application development, which are widespread among leading universities in the field of information and communication technologies.

### *Python*

Python is a modern general-purpose and high-level scripting programming language. It was founded on the philosophy of readability, elegance and minimalism of the code. The syntax of Python allows implementation of algorithms with less amount of written code than in C ++, for example. Python is fully object-oriented, imperative language with dynamic types and automatic memory management. It has a huge standard library. It is important to note that the reference implementation of Python - CPython is free open source software. Some large organizations use Python: Google, Yahoo!, CERN, NASA, Industrial Light and Magic. There are numerous libraries, allowing the use of Python in scientific calculations - NumPy, SciPy, Matplotlib. In many OS Python is a standard component and can be used from the command line.

### *pydicom*

*pydicom* is pure python library for reading DICOM files and their attributes. The library provides integration with various reproduction programs and packages as matplotlib, Python Imaging Library and Tkinter. Especially important parameter of the language is the shortest time for absorption by non-specialists.

### *SimpleCV*

*SimpleCV* is open source framework code, designed to build applications for computer vision. It provides easy access to powerful libraries such as OpenCV.

## PURPOSE OF THE PAPER

In connection with the need to develop systems for automated comparative analysis of different patient records, combined with the necessity to derive knowledge related to the treatment of patients and the exchange of good practices, here we offer implementation of an original model (2) for multidimensional probabilistic statistical processing of semantically related sequences of images, developed for automated segmentation and



тук предлагаме имплементация на оригинален модел (2) за многомерна вероятно статистическа обработка на семантично свързани последователности от изображения, първоначално разработван за системи за автоматизирана сегментация и анализ на видеозаписи. Използването на 2D хистограмите на съседни пиксели в отделните изображения е често ползван метод за сравняване и откриване на подобия между цифрови снимки. Модификация на алгоритъма използва 3D хистограмите на съседни пиксели от поредици семантично свързани последователности от изображения. Тъй като обикновено 3D медицинските изображения, получени от MRI, CT, US и др., могат да се разглеждат като последователности от семантично свързани видеокадри, предлагаме близък по същността си метод да се използва за откриване на подобия и бърза предварителна обработка и сравняване на биомедицински изображения, съхранявани в DICOM файлов формат. Предвид спецификата на медицинските файлови формати и големия обем данни, свързани с изискването за по-голяма динамика на сигнала, ще бъдат обсъдени и някои основни изменения в оригиналния алгоритъм за обработка. Предоставени са първоначални експериментални резултати и са обсъдени някои по-важни области за приложение на метода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОД

На практика съществуват огромно количество методи за анализ и автоматизирана сегментация на движението (методи за детекция на промените), използвани в системите за видеообработка. Характерно за предлагания модел, е че чрез използването на 2D и 3D хистограми, той може да бъде прилаган за блокова сегментация на всякакъв вид цифрови данни, представени като 2D и 3D матрици (каквото е случаят с медицинските изображения). Непараметричният подход използва добре известни в практиката критерии: на Колмогоров, Пирсън и комплексен критерий, които в комбинация са достатъчно надеждни за откриване на минимални изменения и разлики между две произволно избрани изображения за сравняване. Ние смятаме, че методът за 3D вероятно статистически анализ и сегментация на движението може да бъде реално имплементиран и успешно използван в системите за автоматизирано сравняване и предварителна обработка на голямо количество биомедицински изображения, съхранявани в DICOM файлов формат. Този процес може да предхожда прилагането на методи за извличане на данни и знания в различни здравни учреждения, обучение и обмен на добри практики както между медици, така и между инженери, свързани с разработката на биомедицински информационни системи.

Системите за масивна обработка на видеозаписи, монтаж и автоматизирана сегментация на видеофилми са оптимизирани за бърз анализ на големи количества данни (big data), но те са съсредоточени основно върху цветни изображения с ниска динамика в яркостите и наличие на голяма грешка в процеса на обработката им. Това прави ползваните методи директно неприложими за нуждите на медицинската образна диагностика. Основата цел на модела, предложен тук, използва многомерни хистограми - вектори на свързани двойки пиксели (хомогенни области) в изображенията и е добре описан в (3), (4), (5).

Основата на метода е свързана с прилагане на разнообраз-

motion systems analysis in digital video.

The application of 2D histogram of adjacent pixels in each image is often used method for comparing and finding similarities between digital photos. The modification of the algorithm applies 3D histograms of adjacent pixels of the series semantic prototypical image sequences. As usual 3D medical images, deriving or obtained from MRI, CT, US, etc. can be viewed as sequences of semantically related video frames, a similar method can be used to detect similarities and fast pre-processing and comparison of biomedical images stored in DICOM file format. According to the specificity of medical file formats and large amounts of data associated with the requirement for greater dynamic of the signal, some major changes in the original processing algorithm will be discussed. We have provided initial experimental results and discussed some important areas of method's application.

## MATERIAL AND METHODS

In practice there is huge amount of analytical methods and automated segmentation of movement (methods for detection of changes), used in systems for massive video processing. One basic characteristic of the proposed model is that through the use of 2D and 3D histograms, it can be enclosed to block any kind of segmentation of digital data represented as 2D and 3D matrices. Non-parametric approach uses well known in practice criteria: Kolmogorov, Pearson and complex criterion, which are enough reliable to detect minor changes and differences between two randomly selected images for comparison. We believe that the method of 3D probabilistic statistical analysis and segmentation of movement can be effectively implemented and successfully used in systems for automated comparison and preliminary processing of large amounts of biomedical images, stored in DICOM file format. This process may precede from the application of methods for data mining and knowledge in various healthcare institutions, training and exchange of good practice between physicians and between engineers, associated with the development of biomedical information systems.

Systems for massive video processing, installation and automatic segmentation of videos are optimized for fast processing of large information amounts, but they are mainly focused on the processing of video images with low brightness dynamics (8 bit RGB images mostly). Simultaneously, these systems suffer from some significant disadvantages, which are generally the lack of precision and the presence of errors between the original image and already compressed footage, making them inapplicable directly to the needs of medical image processing. The base of the model, proposed here, is using 2D histograms related pairs of pixels in the images, which is well described in the cited below series of publications (3), (4), (5).

The basis of the method is related to the use of a variety

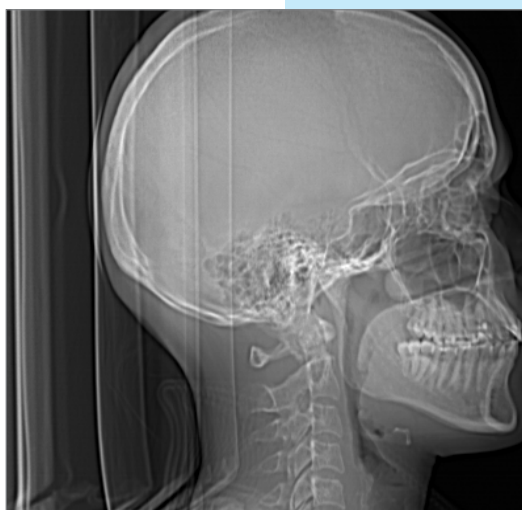
ни известни метрики за сравняване на статистическите данни получени за дадено изображение със същите такива на друго изображение (т.нар. 2D и 3D хистограми). Прилагането на непараметричен метод, за разлика от други методи, като бърза Фурие и Уейвлет трансформация, позволява лесната адаптивност на предлаганите алгоритми, без да налага специфични ограничения над обработваните данни.

## ОБСЪЖДАНЕ

Имплементацията на подобен модел за цифровата обработка, сегментация и анализ на медицински изображения използвайки отворени софтуерни библиотеки среща няколко основни проблеми:

1. Динамиката и качеството на медицинските изображения е от решаващо значение. Това не ни позволява директната употреба на алгоритми за обработка на стандартни цифрови фото и видео изображения, тъй като те въвеждат прекомерно много шум и грешка в обработените изображения. Едновременно с това, следва да се запази високо ниво на разбиране на действието на определени методи за обработка, областите им на приложение и резултатите, получавани с тях от медицинския персонал. Управлението на системата трябва да наподобява дейностите, които човек извършва при ръчно сравняване и анализ на изображения.
2. Медицинските изображения варират помежду си и по отношение на пространствената резолюция - 256x256, 512x512 и по-високи. За разлика от мултимедийната информация, при медицинските изображения от значение е само обектът на изследването, което налага преди събиране на статистика за изображението да бъде извършена прецизна обектна сегментация (отделяне само на тялото на пациента от останалия фон) в изображението и премахване на артефакти, предизвикани от конкретната постановка на изследването (Фиг. 1.). Много от съвременните автоматизирани апарати предвиждат функция за премахване на тези артефакти, но не винаги това е възможно при обикновените рентгенови апарати.

**Фиг. 1** Артефакти от рентгенова снимка, предизвикани от механични детайли, фиксиращи позицията на пациента.



**Fig. 1** Artifacts of X-ray induced mechanical parts fixing the position of the patient.

of known metrics for comparing statistical data, obtained for an image to the same calculated statistics of another image (ie. 2D and 3D histograms). The application of non-parametric method, unlike other methods, such as fast Fourier and Wavelet transformation allows easy adaptability of the proposed algorithms without imposing specific restrictions on data that they can be applied on.

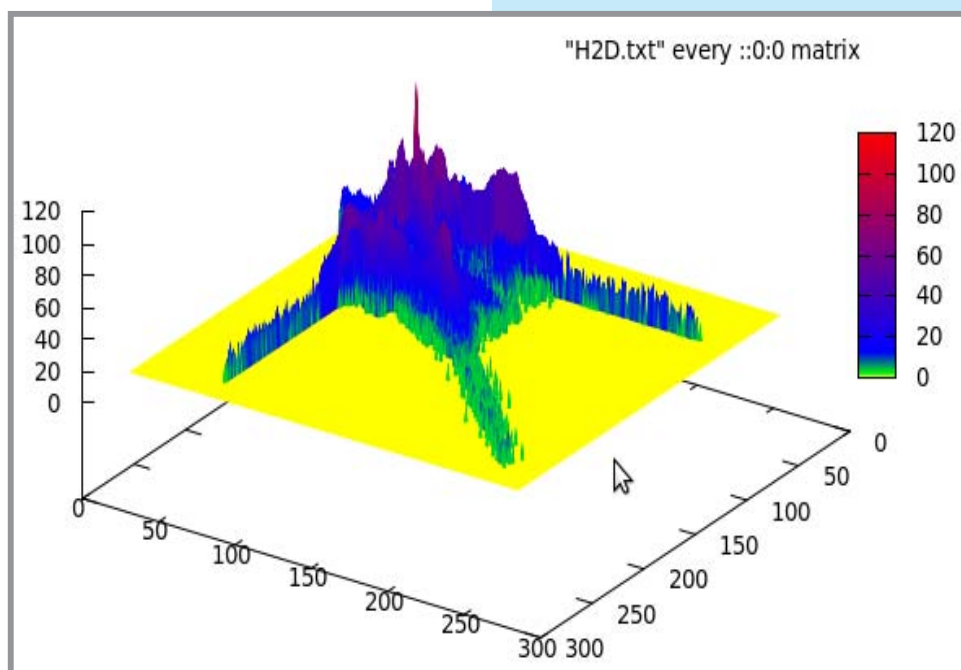
## DISCUSSION

The implementation of such a model in the digital processing, segmentation and analysis of medical images is meeting several problems that do not it's allow direct implementation.

1. Dynamics of medical images varies based on the system type through which are made and the quality of incision series. That does not allow to apply processing standard full-color images and videos. Also, it doesn't allow the direct use of algorithms to process standard digital photo and video images, as they bring a lot of excessive noise and error in the processed images. At the same time it should be maintained a high level of understanding of the effects of certain treatment methods, their areas of application and the results, obtained with them by medical personnel. Management system should resemble the activities that a person does for manual collation and analysis of images.
2. The medical images vary and with respect to the spatial resolution 256x256 or 512x512, proposing even higher resolutions. Unlike the multimedia information, in medical imaging is important only the object of study, which requires to be made precise object segmentation - separation only of the patient's body from the rest of the background image and removing artifacts, caused by concrete performance study (Fig. 1.) Many of the modern automated equipment provides a function to eliminate these artifacts, but this is not always possible with conventional X-ray machines.

3. Записите на поредици изображения, ползвани при 3D реконструкцията, не са съпоставими между различни пациенти поради чисто физиологични различия. Така извлечените данни за един пациент ще имат статистическа съпоставимост основно за него и не могат директно да бъдат сравнявани с данни за друг пациент. При това, методът на сравняване на статистическите данни за един пациент с тези от друг пациент е директно неприложим. Следва да бъдат развити методики за нормиране на резултатите, касаещи дадена поредица от снимки, за да могат да бъдат съпоставени с резултати от същия пациент, направени с друга система и т.н. По-сериозен е проблемът за съпоставянето на данни от много пациенти.
4. Поради динамиката на повечето медицински изображение (над 12-14 битова резолюция), изходният обем статистически данни, касаещ всяко едно изображение, ще надвиши няколко десетки пъти самия размер на конкретното изображение. Това създава проблеми с бързината на обработка [6] и допълнителни проблеми свързани с минимизация на тези данни. Съществуват редица методи за сегментация на медицинските изображения на зони, като един от ефективните е многократната ентропийна сегментация [7]. На Фиг. 2 е представена 3D хистограмата на изображението от Фиг. 1, като с цел минимизация на данните е извършено грубо нормиране на яркостите до 256 нива (реално ефективната динамика на сигнала е над 2048 нива). Без минимизация на данните директната имплементация на метода би генерирала над 64GB статистическа информация за всяко едно изображение с размери 512x512, което е несъстоятелно.

**Фиг. 2.** 3D хистограма на изображението от фиг. 1, където се виждат областите, касаещи очертанието на обекта от фона и артефактите на изображението



3. Series image records, used in 3D reconstruction, are not comparable between patients due to purely physiological differences between models of research, who have their own specificity and the results, obtained for one patient, although it will have statistical determinativeness, can not be directly compared with data for another. I.e., the presented above method of comparing directly series of multidimensional histograms for different patients, made with different devices, is directly applicable. The next challenge is to develop methods for results normalization, concerning the series of images - to make them comparable with results from the same patient, made by another system. More serious is the problem, concerning the collation of data for many patients.
4. Owing to most medical images (above 12-14 bit resolution) the output irregular volume statistics will exceed several times the volume of the particular image, which creates problems with the processing speed – solution is described in [6] and additionally, several problems, related to the minimization of these data, where can be used multiple entropy segmentation before subsequent analysis are presented in citing [7]. Fig. 2 is a 3D histogram of the image of Fig. 1, where, in order to minimize the data, is made a gross normalization of luminance to 256, and the effective dynamics of the signal is above 2048 levels. Without minimizing data, the direct implementation of the method would generate over 64GB probabilistic statistical information for each image size and resolution 512x512 with 16 bits per pixel, which is untenable.

**Fig. 2** 3D histogram of Fig.1, can be seen in those areas regarding the outline of the object from the background, and image artifacts

## РЕЗУЛТАТИ И ВЪЗМОЖНИ ПРИЛОЖЕНИЯ НА ПРЕДЛАГАНИЯ МОДЕЛ

Първото най-подходящо приложение на предлагания многомерен вероятностно статистически модел за обработка и анализ на медицински изображения е свързано с проследяване динамиката определено заболяване, тъй като той позволява откриване на зоните от изображението, имащи незначителни изменения. Възможни проблеми тук биха възникнали с промяна на геометрията на вътрешните и външните органи на тялото след хирургична намеса, но те би могло да бъдат обработени чрез ръчно напасване на изображенията (очертаване на зоните, които представляват интерес за нас в изходното изображение). Като цяло, методът би позволил да се проследяват трудно забележими промени в детайлността, например при проследяване на ставни и зъбни импланти или други импланти, при които е важно да се определи степента на срастване, отклонения или резорбация от организма. Също така методът би намерил приложение при съпоставка на предварително сегментирани 3D модели на тъкани, органи и системи, включително и функционалното им моделиране във времето. Успешна реализация би имал при сравнителен анализ на изображения от един и същи пациент в процеса на лечение, като така надеждно би могло да се сравняват записи, правени с разнообразна апаратура. Често, в процеса на лечение пациентите посещават различни здравни заведения, дори в едно и също лечебно диагностично заведение могат да бъдат направени записи с различна техника. Основната цел на предлаганите методи е подпомагане работата на медицинския експерт при търсене и сравняване на обектното съдържание измежду множество DICOM изображения.

## МОДИФИКАЦИЯ НА ТЕХНИКИ ЗА МНОГОКРАТНА ЕНТРОПИЙНА СЕГМЕНТАЦИЯ

Ентропията е добре известна мярка за анализ и сравняване на изображения. Приложението на многократно сегментирани ентропийни функции над едно и също изображение намира своите реализации, като така се постига минимизация на данните, без драстична загуба на информация. Този модел прави възможно отделните свързани зони в изображението да се представят като единна пространствена структура (Фиг. 3.). Следва да бъде отчетен и фактът, че компютърната сегментация може да бъде ползвана като подпомагащ фактор в процеса на диагностика.

## RESULTS AND POSSIBLE APPLICATIONS OF THE PROPOSED MODEL

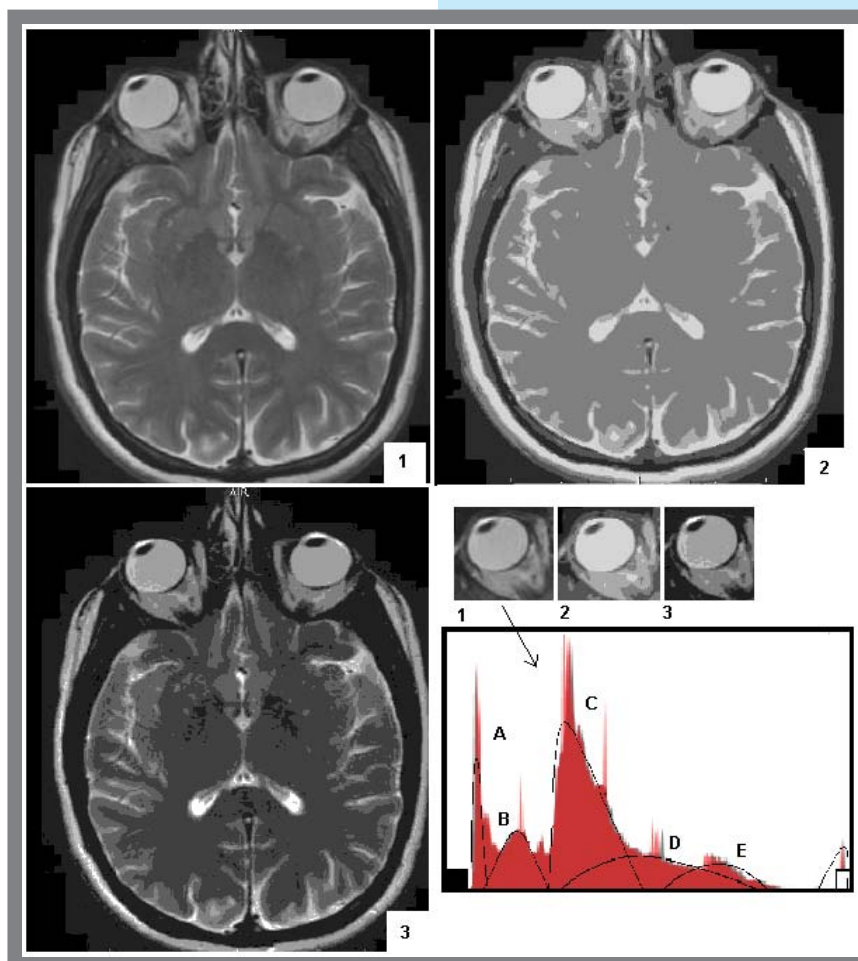
Firstly, the most appropriate application of the proposed multidimensional statistical probability model for processing and analysis of medical images is to trace disease dynamics, because the method allows observation of those areas of the image, that hasn't yet clearly changed from recordings, made at various treatment stages. Possible problems here would occur by changing the geometry of the internal and external organs of the body after surgery, but they could be fixed by software methods for manual adjustment of images. Generally, the method would allow to track hardly noticeable changes in detail as in periodic monitoring of rise and dental implants or other implants, where it is important to follow the degree of scarring or the absorption by the body. The method also would find appropriate use in comparison to prior segmented 3D models of tissues, organs and systems, while can not be applied directly, since the current approach ignores some of the details. The method can very well be applied for comparative analysis of images, relating to the same patient in the treatment process, thereby reliably could be compared with the entries made by variety of apparatus. Often, in the process of treatment, patients visit different hospitals and even in the same hospital can be made 3D recordings with different techniques. This poses some problems, connected to the opportunities for objectively comparison of differences between these records over the time. By the proposed model using 3D histograms and Kolmogorov criteria, we reliably could define the dynamics of change between the individual pictures. The main objective of suggested methods is to support the work of the medical expert in searching and comparison of object content from multiple DICOM images.

## MODIFICATION TECHNIQUES FOR MULTIPLE ENTROPY SEGMENTATION

Entropy is a well known measure, used in the analysis and comparing images. The application of multiple segmented entropy functions at the same image, finds realization and implementations, thus can be achieved sufficiently objective minimization of data without significant information loss. This model makes possible one medical image with very high dynamics to submit and process image with far less performance but better segmentation (Fig. 3.) Such techniques may include pure histogram groupings, because they are equally applicable, both for the entire image, as well as locally to specific areas of it. It should be noted that the computer analysis could only be used as a supporting factor in the medical experts work and diagnosis.

**Фиг. 3.** Сегментиране на изображение от магнитен резонанс на глава – 1, сегментирано изображение с разпознаване на вероятностното разпределение на пикселите от отделните органи – 2, сегментиране посредством 3D ентропийна маска, хистограмата на изображението – 1 и съответните открити съвпадения във вероятностното разпределение на отделните органи и предварително изчисленото средно сатистическо отклонение – A, B, C, D, E

**Fig. 3** Segmentation of magnetic resonance image of the head - 1, segmented image recognition probability distribution of pixels of different authorities - 2 3D segmentation by entropy mask, histogram of the image - 1 and the corresponding no matches in the probability distribution of the various bodies and pre- estimated average satisticheski deviation - A, B, C, D, E



### КОМПЛЕКСНА МЕТОДИКА ЗА ПОДОБРЕНА ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

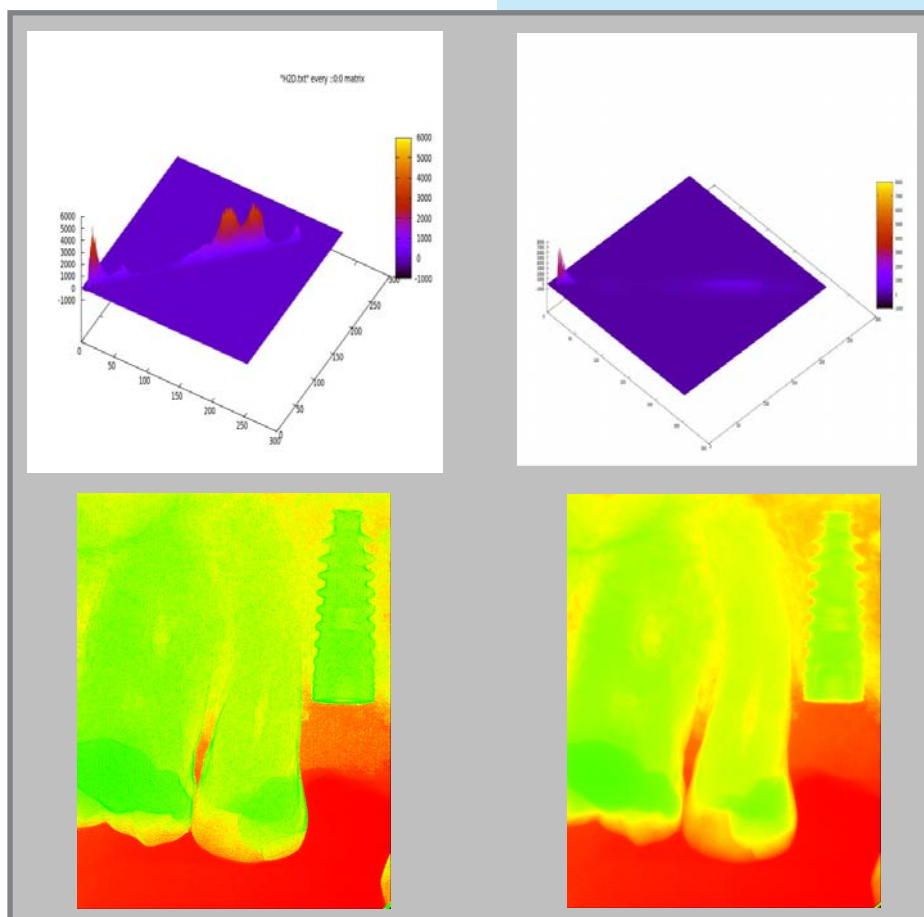
Като друг пример за приложение на отворените софтуерни продукти може да се посочи реализацията на комплексна методика за обработка и колоризация на черно бели изображения. При този подход възприятието на изображения с висока динамика се запазва, като те биват предварително обработени и оцветени. Самото оцветяване може да става с т.нар. Таблицы на съответствие, където предварително е известно какви сиви полутонове притежава определен обект и всички места в оригиналното изображение, които съответстват най-вероятно на обекта, се оцветяват в определен цвят от предварително подбрана палитра или динамично. Второто изображение е обработено чрез групиране в 3D хистограмата му, като така хомогенните области са по-добре подчертани.

### COMPLEX METHODOLOGY FOR IMPROVED VISUALIZATION

As another example of the application of open software products it could be pointed the realization of a complex methodology for processing and coloration of black and white images. Under this approach, the perception of images with high dynamics is preserved, as they are pre-treated and coloured. The actual colouring can be done with so-called Correlation tables, where it is known what greyscale possess a concrete object and all the objects in the original image, which correspond most likely to it can be shown in certain color from a pre-selected range or dynamically. The second image is processed by grouping in it's 3D histogram, thus the homogeneous areas are better highlighted.

**Фиг. 4.** Оригинално оцветено сиво полутоново изображение и предварително обработено чрез групиране на хомогенните зони с 3D хистограма (ефектът е подобен на получения чрез локална модова филтрация, но е глобално приложим)

**Fig. 4.** Original colored grayscale image and pre-processed image by grouping homogeneous zones with 3D histogram (the effect is similar to that obtained by filtration local mods, but it is globally applicable)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направените експерименти показват, че прилагането на модифицирани методи за 3D хистограмна обработка на медицински изображения може да бъде ползвано в процеса на сравняване на медицински записи и откриването на прогреса на дадено заболяване и особено там, където единият от обектите – например имплант, не би следвало да търпи изменения на своите физически параметри, размер и позиция спрямо заобикалящите го тъкани.

Въпреки описаните ограничения, предлаганата техника за многократна ентропийна сегментация на отделни изображения би дала добър резултат в описаните случаи и може да се използва като метод за първоначално намаляване на общия обем статистическа информация, необходима за сравняване на отделните изображения.

Към настоящия момент предлагаме ползването на метода да бъде ограничено до изследване и провеждане на редица експериментални и сравнителни анализи на множество изображения в ситуации, изискващи проследяване

## CONCLUSIONS

The presented experiments show that the application of the modified methods for 3D histogram processing of medical images can be used in the process of comparing medical records and following disease progress, and particularly where one of the objects - for example implant, should not tolerate changes in their physical parameters and size. The implementation of the method, however, encounter a number of problems, which are mainly related to the need for very serious computing system in terms of nominal volumes memory, which can equally well be used for analysis and comparison of medical images with different dynamics and spatial resolution.

Despite these limitations, we offer a technique, known as entropy segmentation of multiple individual images, which aims to minimize the preliminary data set prior to the accumulation of statistical information, concerning specific study, comparison or experiment. At the same time, the different techniques for segmentation of medical

адаптацията на организма към протези с променлива или изменяема геометрия, за които случаи е налична пълна документация преди и след поставянето им.

За тези допълнителни реални изследвания следва да бъде търсена широка форма на сътрудничество с водещи медицински организации и клиници в областта на образната диагностика, като така ще се постигне повишаване на капацитета на специалистите от двете сфери в конкретиката на прилагане на отворени софтуерни инструменти за компютърно подпомагане, анализ и обработка на медицински изображения.

## БЛАГОДАРНОСТИ

*Настоящият проект бе реализиран с приложение на MIT Pydicom pure python пакет за обработка на DICOM изображения, като анализираниите медицински изображения са свалени от <http://www.barre.nom.fr/>.*

*Изказваме благодарност и на д-р Турчев за предоставения стоматологичен архивен материал.*

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. RNJ Graham, RW Perriss, AF Scarsbrook, « DICOM Demystified: A Review of digital file formats and Their Use in Radiological practice », Clinical Radiology (2005) 60, 1133-1140
2. P. Iliev, P. Tzvetkov, G.Petrov, «Motion Detection Using 3D Image Histogram Sequence Analysis», IEEE International Workshop on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, 5-7 September 2005, Sofia, Bulgaria ISBN 0-7803-9446-1, Library of Congress 2005931175
3. L. Cinque, G. Ciocca b, S. Levialdi a, A. Pellicano a, R. Schettini, Color-based image retrieval using spatial-chromatic histograms, Image and Vision Computing 19 (2001) 979 ± 986, Elsevier
4. G.Petrov, P. Iliev, P. Tzvetkov, Global Histogram Comparison of Methods for 2D and 3D Entropy Based Image Segmentation 9th WSEAS International Conference on Computational Evolutionary (EC '08), Sofia, Bulgaria, May 2-4, 2008
5. K. Koonsanit, C. Jaruskulchai, A. Eiumnoh, A Simple Anomaly Detection for Spectral Imagery Using Co-occurrence Statistics Techniques, International Journal of Computer and Electrical Engineering, V OL. 4, No. 4, August 2012
6. AD Bosakova-Ardenska, LD Bosakov, «Performace of mean filter on different NVIDIA platforms», Scientific works 2012 - food science, engineering and technologies
7. Collignon, Andr é, et al. «Automated Multi-modality image registration Based on information Theory. « Information Processing in Medical Imaging . Vol. 3. No. 6. 1995.

### Адрес за кореспонденция:

Полина Михова  
Нов български университет  
Департамент „Здравеопазване и социална работа“,  
България, София, 1618, Овча Купел 2, бул.Монтевидо 21., НБУ,  
корпус 2, ет.2, офис 210  
E-mail: pmihova@nbu.bg;

### Address for correspondence:

Polina Mihova,  
Health and social work Department,  
New Bulgarian University  
Bulgaria, Sofia 1618, Ovcha Kupel 2, Montevideo 21 Str.,  
NBU II.2, fl.2, office 210

## КЛИМАТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ В ЕВРОПА И ОПАСНОСТТА ОТ МИКОТОКСИНИТЕ

Тери Вrabчева

Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

Климатичните промени могат да въздействат върху разпространението на замърсителите в различните етапи на хранителната верига, от първичното производство до консумацията. Свързаните с климата фактори включват: промени в температурата и валежите, увеличена честота и интензитет на екстремалните прояви на времето, затопляне на океаните и подкиселяване от киселинните дъждове. Благоприятната температура и влага са решаващи за развитието на микотоксигенните гъби и образуването на микотоксини. Главният риск в развитите страни ще се наблюдава в регионите с умерен климат. Това се основава на покачване на температурите над 30°C, които ще бъдат благоприятни за афлатоксинопродукция и това вече представлява значим риск. Днешните студени региони могат да станат уязвими към проблемите, свързани с охратоксин А, патулин и *Fusarium* токсините (напр. дезоксиниваленол). Климатичната промяна може също да въздейства върху социално-икономически аспекти, свързани с хранителните системи, като селско стопанство, животинска продукция, глобалната търговия, демографското и човешкото поведение, които влияят на безопасността на храните.

Тази статия прави преглед на потенциалните въздействия на прогнозираните промени в климата върху контаминирането на храните с микотоксини в различните етапи на хранителната верига, идентифицира адаптационни стратегии и научноизследователски приоритети относно влиянието на климатичните промени върху безопасността на храните. Статията заключава, че съществува необходимост от междусекторно и международно коопериране за по-добро разбиране на променената ситуация в безопасността на храните и в разработването и въвеждането на адаптационните стратегии, които да адресират специфичните рискове, свързани с климатичните промени.

**Ключови думи:** климатичните промени в Европа, микотоксигенни гъби, микотоксини

## CLIMATE CHANGE IN EUROPE AND THREATS OF MYCOTOXINS

Terry Vrabcheva

National Centre of Public Health and Analyses

### ABSTRACT

Climate changes may have an impact on the occurrence of food safety hazards at various stages of the food chain, from primary production to consumption. Climate related factors include: changes in temperature and precipitation patterns, increased frequency and intensity of extreme weather events, ocean warming and acidification. Favourable temperature and water activity are crucial for mycotoxigenic fungi and mycotoxin production. A major risk in developed countries will be in temperate climates. This is based on temperatures increasing to >30°C, which would be conducive to aflatoxin production and represent a significant risk. Currently cold regions may become liable to temperate problems concerning ochratoxin A, patulin and *Fusarium* toxins (e.g. deoxynivalenol). Climate change may also affect socio-economic aspects related to food systems such as agriculture, animal production, global trade, demographics and human behaviour which all influence food safety.

This paper reviews the potential impacts of predicted changes in climate on food contamination with mycotoxins at various stages of the food chain and identifies adaptation strategies and research priorities to address food safety implications of climate change. The paper concludes that there is a need for intersectoral and international cooperation to better understand the changing food safety situation and in developing and implementing adaptation strategies to address emerging risks associated with climate change.

**Keywords:** climate changes in Europe, mycotoxigenic fungi, mycotoxins



## ВЪВЕДЕНИЕ

В началото на 2015 г. президентът на САЩ Барак Обама в своето изявление пред американската нация описва като най-голяма заплаха за бъдещите поколения климатичните промени. В глобален мащаб 2014 г. е била най-топлата година, откакто се води запис на температурите. „Една година не означава тенденция”, казва в своето обръщение Барак Обама, „но от началото на регистрациите, първите 15 години на 21 век са най-топлите, като 2014 е най-горещата”. От 1880 г. средната температура на повърхността на Земята се е увеличила с 0.8°C според учени от NASA, като най-силно е затоплянето през последните 30 години. „Ако не действаме енергично, продължава Обама, ние ще продължаваме да бъдем свидетели на покачване нивото на океаните, по-дълги и по-горещи вълни, опасни суши и наводнения, масивни разрушения, които да доведат до нарастване на миграцията, конфликти и глад по цялото земно кълбо”.

Кони Хедегор, бивш европейски комисар за действията в областта на климата, заяви през 2013 г.: „Намаляването на емисиите на парникови газове в света трябва да продължи да бъде основният ни приоритет, за да се задържи глобалното затопляне под 2°C и да предотвратим опасно изменение на климата. Неблагоприятните последици от изменението на климата обаче са все по-явни в Европа днес. Приспособяването към тези изменения е едно от най-основните предизвикателства пред териториалното развитие в Европа”.

Темпото на затоплянето е по-бързо в Европа, отколкото в други части на света, като през последното десетилетие температурата на европейския континент е средно с 1.3°C над равнището от преди промишлената революция, в сравнение със средното за света покачване от 0.8°C. Въздействията се различават в рамките на ЕС в зависимост от климата, географските и социално-икономическите условия, но всички държави-членки са изложени на изменението на климата. Някои екстремни метеорологични явления са се увеличили, а в Южна и Централна Европа зачестяват периодите на необичайни горещини, горските пожари и сушите. Прогнозират се повече валежи и наводнения в Северна и Североизточна Европа. Зачестяването на такива събития вероятно ще увеличи мащаба на бедствията, водещи до значителни икономически загуби, проблеми за общественото здравеопазване и смъртни случаи.

Въздействието на климатичните промени върху различни аспекти на човешкото здраве и благополучие е предмет на широко обсъждане, особено поради факта, че глобалният климат се променя по-бързо през последните години. В същото време недостатъчно внимание се обръща на последиците от климатичните промени за хранителната система, която включва всички етапи по хранителната верига „от фермата до вилицата” (първичното производство, транспорта, търговията, съхранението). В литературата се среща информация основно за последиците от климатичните промени върху “food security” (продоволствената сигурност), която се определя от СЗО като «достъп до достатъчна, безопасна и питателна храна». Очакваните климатични промени се предвижда да имат негативно

## INTRODUCTION

In early 2015, US President Barack Obama in his seventh State of the Union address described the climate change as the greatest threat to future generations. Globally, 2014 was the planet's warmest year since temperatures have been put on record. «Now, one year does not make a trend, but this does - 14 of the 15 warmest years on record have all fallen in the first 15 years of this century», said in his speech Barack Obama. Since 1880 the average temperature of the Earth's surface has increased by 0.8°C according to scientists from NASA as the strongest warming is over the last 30 years. «If we do not act forcefully, we will continue to see rising oceans, longer, hotter heat waves, dangerous droughts and floods, and massive disruptions that can trigger greater migration, conflict, and hunger around the globe», continued Obama.

Connie Hedegaard, a former European Commissioner for Climate Action, said in 2013: «The reduction of greenhouse gases in the world must continue to be our main priority to keep global warming below 2°C and to prevent dangerous climate change. Adverse effects of climate change are, however, more pronounced in Europe today. Adapting to these changes is one of the main challenges for territorial development in Europe.»

The pace of warming is faster in Europe than in other parts of the world in the last decade as the temperature on the European continent is an average of 1.3°C above the level before the industrial revolution, compared to the world average increase of 0.8°C. Impacts vary across the EU depending on the climate, geographical and socio-economic conditions, but all Member States are exposed to climate change. Some extreme weather events have increased, and in South and Central Europe become more frequent heat waves, forest fires and droughts. More rains and floods are forecasted in northern and northeastern Europe. Increased frequency of such events is likely to increase the scale of the disaster, leading to significant economic losses, public health problems and deaths.

The impact of climate change on various aspects of human health and well-being is widely discussed, especially because the global climate is changing more rapidly in recent years. At the same time, insufficient attention is paid to the effects of climate change on the food system, which includes all stages in the food chain «from farm to fork» (primary production, transport, trade, storage). In the literature is met basic information about the consequences of climate change on «food security» (food security), which is defined by WHO as «access to sufficient, safe and nutritious food.» Expected climate change is predicted to have a negative impact on food security, especially in developing countries on the African continent.

In recent years it has become clear that harmful effects of climate change are possible on food safety. Directly

въздействие върху продоволствената сигурност, особено в развиващите се страни на африканския континент.

В последните години стана ясно, че са възможни и вредни въздействия на климатичните промени върху безопасността на храните. Пряко отношение към селското стопанство и безопасността на храните имат: увеличаване на температурата, колебания във валежите, сушата и атмосферния CO<sub>2</sub>. Средното увеличение на температурата до края на 2050 г. се очаква да бъде 3°C, средногодишните валежи в Европа значително ще спаднат, но екстремните дневни валежи ще се увеличат в Северна Европа (Solomon и съавт., 2007). Концентрацията на атмосферния CO<sub>2</sub> постоянно се увеличава и вече е над 100 ppm. Поради глобалното затопляне капацитетът на сушата и океаните да абсорбират антропогенния CO<sub>2</sub> намалява и следователно все по-големи количества CO<sub>2</sub> ще останат в атмосферата при по-топъл климат (Solomon и съавт., 2007).

През 2007 г. Европейската комисия публикува Green Paper върху климатичните промени в Европа (European Commission, 2007). В нея се посочва, че до края на този век средната годишна температура се очаква да се повиши с 4-5°C в страните от Южна Европа и региона на Черно море (в тази група влиза България) и по-малко налична вода. Тези два фактора (повишена температура и по-малко вода) могат да доведат до намаляване на селскостопанските добиви с 10-30%, суша, горещи вълни, ерозия на почвата, дори опустиняване. За останалите региони на Европа средногодишното нарастване на температурата се предвижда да бъде по-слабо, но с усилен валежи през зимата, бури и наводнения. Особено застрашени от силни валежи и наводнения са страните от Северна Европа, но при тях се очаква нарастване на селскостопанските добиви поради удължения сезон на растеж и по-дългия период на отсъствие на слана.

## КЛИМАТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ И МИКОТОКСИНИТЕ

Предвижданите климатични промени вероятно ще доведат до засилване на съществуващите или поява на нови болести по растенията (Gregory и съавт., 2009; Madgwick и съавт., 2011). Много реколти от зърнени култури, ядки, плодове, могат да бъдат колонизирани и инфектирани от микроскопични гъби от родовете *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium*, които да контаминират ядимите части с токсични вторични метаболити – микотоксини. Независимо от усилията да се контролира този процес, токсигенните гъби са разпространени повсеместно в природата. Микотоксините се продуцират от най-различни гъбни видове, които колонизират голям брой култури и плодове, особено в етапите на култивиране и съхранение. Те са химически стабилни и в голяма степен устойчиви на повечето процеси на обработка на храните и фуражите, което води до контаминиране на крайните продукти. Приемът на контаминирани с микотоксини храни и фуражи предизвиква вредни ефекти върху здравето на хората и животните. Групата на токсичните трихотецени, която включва дезоксиниваленол (DON), ниваленол, T-2 токсин, HT-2 токсин, а също така други фузариум токсини, като зеараленон и фумонизините, са най-разпространените в света микотокси-

related to agriculture and food safety are: an increase in temperature, fluctuations in rains, drought and atmospheric CO<sub>2</sub>. Average temperature increase by the end of 2050 is expected to be 3°C, the average annual rainfall in Europe will significantly fall, but extreme daily rainfall will increase in Northern Europe (Solomon et al., 2007). The concentration of atmospheric CO<sub>2</sub> has steadily increased and is now above 100 ppm. Due to global warming the capacity of the land and oceans to absorb anthropogenic CO<sub>2</sub> decreases and therefore increasing amounts of CO<sub>2</sub> will remain in the atmosphere in a warmer climate (Solomon et al., 2007).

In 2007 the European Commission published a Green Paper on climate change in Europe (European Commission, 2007). It states that by the end of this century the average annual temperature is expected to rise by 4-5°C in southern Europe and the Black Sea region (in this group enters Bulgaria) and less available water. These two factors (increased temperature and less water) can lead to reduced crop yields by 10-30%, droughts, heat waves, soil erosion, even desertification. For the other regions of Europe, the average annual temperature increase is expected to be less, but with strong rainfall in the winter, storms and floods. Particularly vulnerable to heavy rainfall and floods are the countries of northern Europe, but it is expected growth in crop yields due to the extended growing season and a long period of absence of frost.

## CLIMATE CHANGE AND THE MYCOTOXINS

Projected climate change is likely to lead to a strengthening of the existing or appearance of new plant diseases (Gregory et al., 2009; Madgwick et al., 2011). Many crops of cereals, nuts, fruits, can be colonized and infected by fungi of the genera *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium*, which contaminate edible parts of toxic secondary metabolites - mycotoxins. Despite efforts to control this process, toxigenic fungi are widely distributed in nature. Mycotoxins are produced by a variety of fungal species that colonize a large number of plants and fruits, in particular in the steps of cultivation and storage. They are chemically stable and substantially resistant to most processing of food and feed, which leads to contamination of the final products. The intake of food and feed contaminated with mycotoxins cause harmful effects on the health of humans and animals. Group of toxic trichothecenes that includes deoxynivalenol (DON), nivalenol, T-2 toxin, HT-2 toxin, as well as other *Fusarium* toxins like zearalenone and fumonisins are most prevalent mycotoxins all over the world in cereals, especially in wheat, barley, oats, rice and maize. These toxins are produced by fungi of the genus *Fusarium*, which occur in temperate climates of Europe, America and Asia.

Other mycotoxins in cereals include aflatoxins and ochratoxin A. Both mycotoxins produced by certain

ни по зърнените култури и особено в пшеницата, ечемика, овеса, ориза и царевичата. Тези токсини се продуцират от гъбите от род *Fusarium*, които се срещат в умерения климат на Европа, Америка и Азия.

Други микотоксини по зърнените култури включват афлатоксините и охратоксин А. И двата микотоксина се образуват от някои видове от род *Aspergillus*. В Европа афлатоксините се продуцират основно от *Aspergillus flavus*, като афлатоксин В1 е един от най-силните канцерогени. Тези токсини се срещат често в зърнените култури и в продуктите на зърнена основа от средиземноморските страни, поради субтропическия климат, благоприятен за растежа на *Aspergillus flavus*. Охратоксин А се образува в страните на Северна Европа от гъбичката *Penicillium verrucosum*.

Всички микотоксини, които се продуцират от тези гъби, проявяват значителни вредни ефекти върху здравето на хората и животните, когато се приемат с храната. Сред най-опасните въздействия са генотоксичност, канцерогенност и имунотоксичност.

Инфектирането на зърнените култури на полето с гъби и последващото образуване на микотоксини, се повлиява от климатичните условия. Различните гъбни видове имат собствени оптимуми на температура и влага за колонизиране на зърнените култури, което определя тяхното разпространение в регионите и през годините (Magan и съавт., 2011). Например, *Fusarium graminearum* доминира в региони с топъл и влажен климат, докато *Fusarium culmorum* се среща по-често в студени, влажни области (Bottalico и Perrone, 2002). Следователно климатичните промени неминуемо ще повлияят върху разпространението на гъбите и техните вторични метаболити – микотоксините.

Двата най-важни фактора, които оказват влияние върху жизнения цикъл на всички микроорганизми, включително и на микотоксигенните гъби са температурата и наличието на вода. Тези фактори влияят върху покълването, растежа, образуването на спори и продукцията на микотоксини.

## ВЛИЯНИЕ НА ТЕМПЕРАТУРАТА

С глобалното затопляне на планетата, гъбите, които изискват по-високи температури за растеж и образуване на микотоксини, ще преобладават в региони, които в момента имат по-студен климат, или ще превалират по-слабо в региони, където температурата става твърде висока за тяхното развитие. Температурата е по-предсказуема относно влиянието върху микотоксините, в сравнение с ефектите на влажността (Paterson и Lima, 2011). При по-високите температури в Северна Европа, придружени с обилни валежи и наводнения, водещи до увеличаване на реколтите, ще се наблюдава и нарастване на общата маса от микотоксини, поради по-големите реколти. Като цяло, качеството на реколтите може би ще се влоши. Например, количествата на афлатоксините ще се увеличат поради покачване на температурите, оптимални за растежа на гъбите-продуценти. Също така в днешните по-студени региони на Европа условията на съхранение на реколтите

species of the genus *Aspergillus*. In Europe, aflatoxins are produced mainly by *Aspergillus flavus*, aflatoxin B1 is one of the most potent carcinogens. These toxins are often found in cereals and cereal-based products from Mediterranean countries, due to subtropical climate favorable for the growth of *Aspergillus flavus*. Ochratoxin A is formed in the countries of Northern Europe from the fungus *Penicillium verrucosum*.

All mycotoxins that are produced by these fungi exhibit significant adverse effects on the health of humans and animals when taken with food. Among the most dangerous effects are genotoxicity, immunotoxicity and carcinogenicity.

Infection of cereals in the field with fungi and the subsequent formation of mycotoxins is affected by climatic conditions. Different fungal species have their own optimum temperature and moisture to colonize cereals to determine their distribution in the regions and over the years (Magan et al., 2011). For example, *Fusarium graminearum* dominates in regions with warm and humid climate, while *Fusarium culmorum* is more common in cold, damp areas (Bottalico and Perrone, 2002). Therefore climate change will inevitably affect the proliferation of fungi and their secondary metabolites - mycotoxins.

Both most important factors that influence the lifecycle of all microorganisms, including mycotoxigenic fungi, are temperature and water availability. These factors influence the germination, growth, sporulation and production of mycotoxins.

## EFFECT OF TEMPERATURE

With global warming, fungi which require higher temperatures for growth and formation of mycotoxins will prevail in the regions that currently have a colder climate, or will prevail less in regions where the temperature becomes too high for their development. The temperature is more predictable regarding the impact on mycotoxins in comparison to the effects of humidity (Paterson and Lima, 2011). At higher temperatures in northern Europe, accompanied by heavy rains and floods, leading to an increase in yields, will be monitored the increase in the total mass of mycotoxins, due to larger harvests. The overall quality of the harvest will probably get worse. For example, the levels of aflatoxins will increase due to rising temperatures optimal for the growth of fungi-producers. Also, in today's colder regions of Europe storage conditions of the crop will be less favorable due to the higher temperatures, leading to a more abundant growth of fungi.

Weaker harvests will occur in some regions today have a warm climate and hence the total mass of mycotoxins will be lower (Paterson and Lima, 2011). But it is possible embodiment, wherein the crops have a lower quality due to stress effects of climatic changes and therefore contain

ще станат по-неблагоприятни в резултат на по-високите температури, водещи до по-обилен растеж на гъби.

По-слаби реколти ще се наблюдават в някои региони, които днес имат топъл климат и оттук общата маса на микотоксините ще бъде по-ниска (Paterson и Lima, 2011). Но е възможен вариант, при който реколтите да са с по-ниско качество в резултат на стресови ефекти от климатичните промени и следователно да съдържат повече микотоксини. В същото време новите горещи и сухи условия в някои региони ще доведат до по-подходящи условия на съхранение, което пък е предимство на климатичните промени. Някои региони могат да станат подходящи за отглеждане на нови култури, а други – неподходящи за вече съществуващите. Повече насекоми ще има при по-високите температури, чрез които микотоксигенните гъби се разпространяват (Tirado и съавт., 2010). По-големият брой насекоми вероятно ще увеличи броя на птиците, хранещи се с насекоми, които пък ще увеличат уврежданията по културите. Следователно екологичните последици от климатичните промени са наистина много комплексни.

Фузариозата по пшеницата в различните географски региони зависи от следните основни фактори: относителна влажност, култивиране, температура, водна активност на зърната, валежи, ротация на културите и използването на фунгициди. Дългите топли и влажни периоди ускоряват инфектирането на зърнените култури с гъбички от род *Fusarium*. По-топлият климат на Южна Европа благоприятства разпространението на гъбичката *Fusarium graminearum*, главен продуцент на силно токсичния микотоксин дезоксиниваленол (DON). Този микотоксин е най-разпространеният по пшеницата в Европа (Bottalico и Perrone, 2002). Пшеница, поразена от тази гъбичка, е с лошо качество и непригодна за консумация от хората и животните. Поради климатичните промени се очаква фузариозата по пшеницата в Англия през 2050 г. да нарасне значително (Madgwick и съавт., 2011). Това ще се дължи на намаляване на пролетните валежи и увеличаване на летните и зимни температури през следващите 50 години (Miraglia и съавт., 2009). Въздействията на климатичните промени в Англия през 21 век могат да се обобщят като по-меки и по-влажни зими, по-горещи и по-сухи лета и повече екстремални инциденти на времето. Възможно е и поява на други култури, различни от тези, които понастоящем се отглеждат в Англия и заедно с това поява на нови микотоксини.

В прогностично проучване на H. van der Fels-Klerx и съавт. (2012) за влиянието на климатичните промени до 2040 г. се предвижда увеличение продукцията на DON в пшеницата в страните от Северозападна Европа, като увеличението е по-голямо в пролетната пшеница в сравнение със зимната. Авторите прогнозирали до 2 пъти (в някои случаи до 4 пъти) нарастване на продукцията на DON. При температури над 32°C или под 10°C обаче продукцията на DON намалява и дори спира (Paterson и Lima, 2011). При царевицата меките температури и валежи в Централна Европа са благоприятни за растежа на гъбичката *F. graminearum* и за образуването на DON.

Промените в климата могат да доведат до остри афлатоксикози и смърт при хората дори в днешно време (Lewis

more mycotoxins. At the same time, the new hot and dry conditions in some regions will lead to more appropriate storage conditions, which in turn is an advantage of climate change. Some regions may become suitable for growing new crops, while others - unsuitable for existing. More insects will be at higher temperatures, whereby mycotoxigenic fungi propagate (Tirado et al., 2010). A large number of insects are likely to increase the number of birds feeding on insects that will increase the damages to the crops. Therefore environmental consequences of climate change are really very complex.

Fusarium head blight of wheat in different geographical regions depends on the following factors: relative humidity, cultivation, temperature, water activity of grains, rainfall, crop rotation and use of fungicides. Long hot and humid periods accelerate the infections of cereals with fungi of the genus *Fusarium*. Warmer climate of southern Europe favors the spread of the fungus *Fusarium graminearum*, the main producer of highly toxic mycotoxin deoxynivalenol (DON). It is the most common mycotoxin in wheat in Europe (Bottalico and Perrone, 2002). Wheat struck by this fungus is of poor quality and unsuitable for consumption by humans and animals. Because of climate change it is expected fusarium head blight of wheat in England in 2050 to increase significantly (Madgwick et al., 2011). This will be due to the reduction of spring rainfall and increased summer and winter temperatures over the next 50 years (Miraglia et al., 2009). Impacts of climate change in the UK in the 21st century can be summarized as milder and wetter winters, hotter and drier summers and more extreme weather events. It is also possible the occurrence of other crops other than those currently grown in England and along with this the appearance of new mycotoxins.

In a prognostic study performed by H. van der Fels-Klerx et al. (2012) on the impact of climate change by 2040 it is predicted to increase the production of DON in wheat in the countries of northwestern Europe as the increase is greater in spring wheat compared to winter. The authors predict up to 2 times (in some cases up to 4-fold) increase in the production of DON. At temperatures above 32°C or below 10°C, however, the output of DON reduces or even stops (Paterson and Lima, 2011). For maize, mild temperatures and rainfall in Central Europe are favorable for the growth of the fungus *F. graminearum* and the formation of DON.

Climate change may lead to acute aflatoxicoses and death in people even today (Lewis et al., 2005). Temperatures above 25°C and drought are especially dangerous as it is possible to occur wider distribution of aflatoxins in current temperature conditions in Western Europe (Miraglia et al., 2009). Fungal infection happens when drought and high temperatures and fungi of the genus *Aspergillus*, producers of aflatoxins, are characteristic of tropical warm, dry and semi-arid regions. Climate change leads to major changes in the amount of aflatoxin-producing fungi. In hot and arid regions much of the organic matter

и съавт., 2005). Температури над 25°C и засушаването са особено опасни, тъй като е възможно по-широко разпространение на афлатоксините при днешните температурни условия в Западна Европа (Miraglia и съавт., 2009). Гъбната инфекция се случва при суша и високи температури и гъбите от род *Aspergillus*, продуценти на афлатоксини, са характерни за тропическите топли, сухи и полусухи региони. Промените в климата водят до големи изменения в количеството на афлатоксин-продуциращите гъби. В топлиите и сухи региони голяма част от органичната материя на почвата се колонизира от тези гъби и този процес може да се наблюдава и в други региони с покачване на температурата и засушаването на въздуха. През 2003-2004 г. в Северна Италия се наблюдава много сухо и горещо време, където царевичата е ключова храна за млечния добитък. Този регион е важен производител на сирена. *Fusarium verticillioides* и фумонизините се срещат често в такава царевича (Giorni и съавт., 2007). Този вид от род *Fusarium*, както и други представители на рода от секция *Liseola*, имат оптимална температура на растеж 25-30°C и при този оптимум се отбелязва и по-висока продукция на фумонизини. Но поради голямото засушаване през 2003-2004 г. *Aspergillus flavus* става значим проблем. Тази гъбичка има широк обхват на температурен толеранс (19-35°C), с оптимум за растеж от 28°C и за афлатоксинообразуване 28-30°C (Sanchis и Magan, 2004). Поради факта, че е и по-ксеротолерантна плесен, тя успява да измести *Fusarium verticillioides* и другите гъби от род *Fusarium* и това доведе до високи стойности на афлатоксин В1 в царевичата и оттам чрез фуражната верига в млякото на добитъка са открити високи нива на афлатоксин М1. През тези две горещи и сухи години са отчетени и значителни икономически загуби поради поразените с афлатоксини реколти. Това явление не е типично за Европа, включително и за южните региони (Paterson and Lima, 2011). Но подобни ситуации са наблюдавани и през следващи години в други страни на Европа. Продължителното горещо и сухо време през 2012 г. доведе до това 69% от пробите царевича в Сърбия да съдържат афлатоксини (Kos и съавт., 2013). Подобна ситуация е наблюдавана и в Унгария, където също е отбелязано повишение в разпространението на афлатоксини, в сравнение с други години и това явление се свързва с климатичните промени (Dobolyi и съавт., 2013). Температури под 20°C се разглеждат като безопасни по отношение на контаминирането с афлатоксини.

Съществуващият температурен оптимум за растеж на гъбичките *Aspergillus flavus* и *Fusarium graminearum* е съответно 35°C и 21°C, като повечето от останалите микотоксигенни гъби попадат в този диапазон. На тази основа при промяна на климата едни гъби ще доминират над други. Например *Aspergillus flavus* ще надделее над другите гъби с по-нисък температурен оптимум, когато температурата се покачи. Тази гъбичка се изолира по-често в сравнение с *Aspergillus ochraceus* от бразилски орехи и пипери и малко вероятно е *Aspergillus ochraceus* да доминира над *Aspergillus flavus* в следващите 100 години, което прави афлатоксините сериозен проблем за бъдещето (Paterson и Lima, 2011). В Северна Португалия гъбичката *Aspergillus carbonarius* е доминираща при гроздето (Serra и съавт., 2006), докато *Aspergillus flavus* присъства по-сла-

of the soil is colonized by these fungi and this process can be observed in other regions with a rise in temperature and drought air. In 2003-2004 in northern Italy has been very dry and hot weather, where maize is a key food for dairy cattle. This region is an important producer of cheese. *Fusarium verticillioides* and fumonisins are commonly met in that type of maize (Giorni et al., 2007). This species of the genus *Fusarium*, as well as other members of the genus of section *Liseola*, have optimum growth temperature 25-30°C and at this optimum is indicated a higher production of fumonisins, too. But because of the great drought in 2003-2004 *Aspergillus flavus* becomes a significant problem. This fungus has a wide range of temperature tolerance (19-35°C) with an optimum for growth of 28°C and for aflatoxine formation of 28-30°C (Sanchis and Magan, 2004). Because it is more xerotolerant mold it manages to shift *Fusarium verticillioides* and other fungi of the genus *Fusarium* and this led to high levels of aflatoxin B1 in maize and, hence, through the feed chain in the milk of cattle are found high levels of aflatoxin M1. In these two hot and dry years are reported as well significant economic losses due to crops damaged with aflatoxin. This phenomenon is not typical of Europe, including southern regions (Paterson and Lima, 2011). But such situations are observed in subsequent years in other countries of Europe. Prolonged hot and dry weather in 2012 has led to 69% of the samples of maize in Serbia to contain aflatoxins (Kos et al., 2013). A similar situation was observed in Hungary, where it has also been noted an increase in the prevalence of aflatoxin in comparison to other years and this phenomenon is associated with climate change (Dobolyi et al., 2013). Temperatures below 20°C are regarded as safe with respect to contamination with aflatoxins.

The existing temperature optimum for growth of the fungus *Aspergillus flavus* and *Fusarium graminearum*, respectively, is 35°C and 21°C, most of the remaining mycotoxigenic fungi fall within this range. On this basis with climate change some fungi will dominate over others. For example, *Aspergillus flavus* will prevail over other fungi with lower temperature optimum, when the temperature is rising. This fungus was isolated more frequently than *Aspergillus ochraceus* of Brazil nuts and pepper and it is unlikely that *Aspergillus ochraceus* will dominate over *Aspergillus flavus* in the next 100 years, thus, making aflatoxins a serious problem for the future (Paterson and Lima, 2011). In Northern Portugal the fungus *Aspergillus carbonarius* is dominant in grapes (Serra et al., 2006), while *Aspergillus flavus* has less presence. Over the next 100 years *Aspergillus flavus* can dominate over *Aspergillus carbonarius* and, thus, aflatoxins become more risky than ochratoxin A. At the same time the climatic conditions may become too hot for the fungus *Penicillium expansum* and therefore may reduce the risk of patulin.

In Northern Europe higher temperatures can lead to higher yields and higher concentrations of aflatoxins in comparison with deoxynivalenol. It is also possible *Aspergillus ochraceus* to displace representatives of the genus *Fusarium* and ochratoxin A can become a threat

бо. През следващите 100 години *Aspergillus flavus* може да надделее над *Aspergillus carbonarius* и по този начин афлатоксините да се превърнат в по-голям риск, отколкото охратоксин А. В същото време климатичните условия могат да станат твърде горещи за гъбичката *Penicillium expansum* и следователно да намалят риска от патулин.

В Северна Европа по-високите температури могат да доведат до по-високи добиви и по-високи концентрации на афлатоксини в сравнение с дезоксиниваленол. Възможно е също така *Aspergillus ochraceus* да измести представителите от род *Fusarium* и охратоксин А да стане заплаха за реколтите. Охратоксин А се среща често във виното в резултат на инвазия на *Aspergillus ochraceus* по гроздето. Високи температури, достигащи 30°C и увеличена влажност, благоприятствуват този процес. Температури под 21°C потискат инвазията и образуването на охратоксин А, като ролята на влажността в този случай е по-неясна. Има прогнози за изместване на винопроизводството към северните региони на Европа поради климатичните промени (Paterson и Lima, 2010). Леко увеличение на температурите ще доведе гроздето до интервали, критични за винопроизводството във Франция и Испания.

## ВЛИЯНИЕ НА ВАЛЕЖИТЕ

По отношение на микотоксините влажността показва по-противоречиви резултати, отколкото температурите. В доклада на Solomon и съавт. (2007) се прогнозира обилни валежи като „много вероятни“ в някои региони и засушавания като „вероятни“ за други региони. Ефектите на влажността върху микотоксините в реколтите ще бъдат по-непредсказуеми в сравнение с температурата, където ефектите са по-дефинирани (Paterson и Lima, 2011). Много вероятно е, че годишните валежи в средиземноморската част на Европа значително ще намалят и ще се увеличат в северните региони. Екстремни дневни валежи се прогнозира за Северна Европа. Това би предизвикало нарастващ стрес при културите и в резултат по-ниски добиви. Такива култури ще имат по-слаба устойчивост към гъбната инвазия и следователно увеличение на разпространението на микотоксини. Увредените култури, почвената ерозия и невъзможността за обработване на земята, следствие на обилните валежи се прогнозира в доклада на Solomon и съавт. (2007), което ще доведе до засилена гъбна инвазия и нарастване на микотоксино-образуването. Ерозията на почвата позволява изтичане на нутриенти от растенията и намаляване на тяхната устойчивост към гъбната инфекция, в резултат повече микотоксини. Обратно, условията на съхранение могат да се подобрят при засушаване на климата и следователно образуване на по-малко микотоксини по време на съхранение на културите.

## ВЛИЯНИЕ НА CO<sub>2</sub>

Изследванията показват, че гъбите могат да издържат на доста високи концентрации на CO<sub>2</sub> (Magan и Aldred, 2007). Леко покачване на концентрациите на CO<sub>2</sub>, във взаимодействие с температурата и наличната влажност, може да стимулира растежа на някои микотоксигенни видове,

to crops. Ochratoxin A is commonly met in the wine as a result of invasion of *Aspergillus ochraceus* on grapes. High temperatures reaching 30°C and the high humidity favor the process. Temperatures below 21°C suppress the invasion and the formation of ochratoxin A, and the role of the humidity in this case is uncertain. There are forecasts for displacement of wine to the northern regions of Europe due to climate change (Paterson and Lima, 2010). A slight increase in temperature will lead the grapes to intervals critical for wine in France and Spain.

## INFLUENCE OF RAINFALLS

With respect to mycotoxins humidity exhibits conflicting results than temperatures. In the report of Solomon et al. (2007) are forecasted heavy rainfalls as «very likely» in some regions and droughts as «probable» for other regions. The effects of humidity on mycotoxins in crops will be less predictable as compared to the temperature where the effects are more defined (Paterson and Lima, 2011). It is very likely that the annual rainfall in the Mediterranean part of Europe will significantly decrease and increase in the northern regions. Extreme daily rainfall is forecasted for northern Europe. This would cause increasing stress in crops and result in lower yields. Such plants will have a lower resistance to fungal invasion and therefore an increase in the prevalence of mycotoxins. Damaged crops, soil erosion and inability to tillage, due to heavy rains are forecasted in the report of Solomon et al. (2007), which will result in increased fungal invasion and growth of mycotoxin-formation. Soil erosion allows for leakage of nutrients from the plant and reduction of its resistance to fungal infection, due to more mycotoxins. Conversely, the storage conditions may be improved due to drought of the climate and, hence, the formation of fewer mycotoxins during storage of the crops.

## EFFECT OF CO<sub>2</sub>

Studies show that fungi can withstand very high concentrations of CO<sub>2</sub> (Magan and Aldred, 2007). A slight increase in CO<sub>2</sub> concentrations in the interaction with temperature and available moisture can stimulate the growth of some mycotoxigenic types, especially in water stress (Magan et al., 2011). According to the report of Solomon et al. (2007) in the next 100 years under the influence of climate change is projected to increase CO<sub>2</sub> concentration from 0.03% to 0.08% in the atmosphere (almost 3 times), which probably will not be a problem for mycotoxigenic fungi. Unfortunately, there is a lack of information about the impact of such low concentrations on fungi and formation of mycotoxins. It is supposed that the increase in CO<sub>2</sub> concentration leads to an increase in metabolic rate in the crop and, hence, higher yields.

особено при воден стрес (Magan и съавт., 2011). Според доклада на Solomon и съавт. (2007) в следващите 100 години под влияние на климатичните промени се прогнозира увеличаване концентрацията на CO<sub>2</sub> от 0.03% до 0.08% в атмосферата (почти 3 пъти), което вероятно няма да бъде проблем за микотоксигенните гъби. За съжаление има недостиг на информация за влиянието на такива ниски концентрации върху гъбите и образуването на микотоксини. Но се предполага, че увеличаването на концентрациите на CO<sub>2</sub> води до нарастване на метаболизма в културите и следователно до по-високи добиви.

## МИКОТОКСИГЕНЕН ЦИКЪЛ ПОД ВЛИЯНИЕ НА КЛИМАТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ

Съществува нова концепция, която разглежда въпроса как климатичните промени могат да активират еволюционна промяна при микотоксигенните гъби. Paterson и Lima (2009) дискутират възможността на мутагените, образувани при култивиране на гъби, да предизвикат промени в структурата на ДНК (напр. мутации), които от своя страна повлияват филогенетични схеми. Много микотоксини са мутагени и са добре известни като източник на мутации в околната среда. Климатичните промени могат да увеличат количествата и разнообразието на мутагенните микотоксини в растенията. Това от своя страна ще доведе до мутирани гъби, които ще променят скоростта на микотоксинообразуването до нови граници и до различни микотоксини. Някои от тях ще бъдат мутагенни, което отново ще създаде мутагенен натиск върху съществуващите гъби в един повтарящ се цикъл. Увеличението на UV радиацията под влияние на климатичните промени също води до нарастване на мутациите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С промените на климата се очаква да има повече микотоксини както в количествено отношение, така и като разнообразие. Вероятно ще се увеличат „високотемпературните гъби и микотоксини“, като *Aspergillus flavus* и афлатоксините. Субтропическите региони ще станат тропически, със съответните промени в микотоксинообразуването. Създаването на модели, които да прогнозираят влиянието на климатичните промени върху замърсяването на реколтите с микотоксини, могат да се използват от бизнес мениджърите и компетентните органи по безопасност на храните. Провеждането на годишни мониторингови програми в региони, в които се очаква високо контаминиране на реколтата с микотоксини, трябва да включва по-продължителни периоди и да е базирано на добре планирани стратегии за вземане на проби и ясни аналитични методи. Това предполага насочване на средства и ресурси към тези региони с по-висок риск. Прогнозните модели могат да се използват от фермерите за взимането на правилни решения, като избора на култура или използването на фунгициди. Резултатите от тези модели могат да подпомогнат правителствените и бизнес риск мениджърите при планирането на приоритети в селското стопанство и изследователските нужди.

## MYCOTOXIGENIC CYCLE UNDER THE INFLUENCE OF CLIMATE CHANGE

There is a new concept that examined how climate change can activate evolutionary change in mycotoxigenic fungi. Paterson and Lima (2009) discuss the ability of the mutagens formed during the cultivation of fungi to cause changes in the structure of DNA (e.g. mutations) which in turn affect the phylogenetic schemes. Many mycotoxins are mutagens and are well known as a source of mutations in the environment. Climate change may increase the number and variety of mutagenic mycotoxins in plants. This in turn will lead to mutant fungi that will change the speed of mycotoxine formation to new limits and to various mycotoxins. Some of them will be mutagenic, which again will create a mutagenic pressure on existing fungi in an iterative cycle. The increase of the UV radiation under the influence of climate change also leads to an increase in mutations.

## CONCLUSION

With climate change it is expected to have more mycotoxins in quantitative terms and in terms of diversity. It is likely to increase «high-temperature fungi and mycotoxins» like *Aspergillus flavus* and aflatoxins. Subtropical regions will become tropical, with corresponding changes in mycotoxine formation. Creation of models to predict the impact of climate change on crop contamination with mycotoxins can be used by business managers and the competent authorities in food safety. Conducting annual monitoring programs in regions, where high contamination of harvest with mycotoxins is expected, should include longer periods and be based on well-planned strategies for sampling and explicit analytical methods. This implies allocation of funds and resources to those regions with a higher risk. Forecast models can be used by farmers for right decision-making, such as the choice of culture or the use of fungicides. The results of these models can help government and business risk managers in planning priorities in agriculture and research needs.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bottalico A, Perrone G. 2002. Toxigenic *Fusarium* species and mycotoxins associated with head blight in small-grain cereals in Europe. *Eur J Plant Pathol*. 108:611–624.
2. Dobolyi, C.S., Sebok, F., Varga, J., Kocsube, S., Szigeti, G., Baranyi, N. 2013. Occurrence of aflatoxin producing *Aspergillus flavus* isolates in maize kernels in Hungary. *Acta Alimentaria* 42, 451–459.
3. European Commission, 2007. Adapting to Climate Change in Europe – Options for EU Action. Green Paper from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions.
4. Giorni, P., Magan, N., Pietri, A., Bertuzzi, T. and Battilani, P. 2007. Studies on *Aspergillus* Section *Flavi* isolated in northern Italy from maize. *Int. J. Food Microbiol.* 113, 330–338.
5. Giorni, P., Battilani, P., & Magan, N. 2008. Effect of solute and matric potential on in vitro growth and sporulation of strains from a new population of *Aspergillus flavus* isolated in Italy. *Fungal Ecology*, 1(2–3), 102–106.
6. Gregory PJ, Johnson SN, Newton AC, Ingram JS. 2009. Integrating pests and pathogens into the climate change/food security debate. *J Exp Bot.* 60:2827–2838.
7. Kos, J., Mstilovic, J., Hajnal, E.J., and Saric, B. 2013. Natural occurrence of aflatoxins in maize harvested in Serbia during 2009–2012. *Food Control* 34, 31–34.
8. Lewis, L., Onsongo, M., Njapau, H., Schurz-Rogers, H., Lubber, G., Kieszak, S., et al. 2005. Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicosis in eastern and central Kenya. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1763–1767.
9. Madgwick JW, West JS, White RP, Semenov MA, Townsend JA, Turner JA, Fitt BDL. 2011. Impacts of climate change on wheat anthesis and *Fusarium* ear blight in the UK. *Eur J Plant Pathol*. 130:117–131.
10. Magan N, Aldred D, 2007. Post-harvest control strategies: minimizing mycotoxins in the food chain. *International Journal of Food Microbiology* 119, 131–9.
11. Magan, N., Medina, A., & Aldred, D. 2011. Possible climate-change effects on mycotoxin contamination of food crops pre- and postharvest. *Plant Pathology*, 60(1), 150–163.
12. Miraglia, M., Marvin, H. J. P., Kleter, G. A., Battilani, P., Brera, C., Coni, E., et al. 2009. Climate change and food safety: An emerging issue with special focus on Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 47(5), 1009–1021.
13. Paterson, R. R.M., & Lima, N. 2009. Mutagens manufactured in fungal culture may affect DNA/RNA of producing fungi. *Journal of Applied Microbiology*, 106(4), 1070–1080.
14. Paterson, R. R. M., & Lima, N. 2010. How will climate change affect mycotoxins in food? *Food Research International*, 43(7), 1902–1914.
15. Paterson, R. R. M., & Lima, N. 2011. Further mycotoxin effects from climate change. *Food Research International*, 44, 2555–2566.
16. Sanchis V, Magan N, 2004. Environmental profiles for growth and mycotoxin production. In: Magan N, Olsen M, eds. *Mycotoxins in Food: Detection and Control*. Cambridge, UK: Woodhead Publishing Ltd, 174–89.
17. Serra, R., Mendonca, C., & Venancio, A. 2006. Ochratoxin A occurrence and formation in Portuguese wine grapes at various stages of maturation. *International Journal of Food Microbiology*, 111, S35–S39.
18. Solomon, S. et al., 2007. *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press.
19. Tirado, M. C., Clarke, R., Jaykus, L. A., McQuatters-Gollop, A., & Frank, J. M. 2010. Climate change and food safety: A review. *Food Research International*, 43(7), 1745–1765.
20. van der Fels-Klerx HJ, J.E. Olesenb, M.S. Madsenc and P.W. Goedhar. 2012. Climate change increases deoxynivalenol contamination of wheat in north-western Europe, *Food Additives & Contaminants: Part A*, Vol. 29, No. 10, 1593–1604.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Тери Врабчева, дм  
 Национален център по обществено здраве и анализи  
 София 1431, бул. „Акад. Иван Гешов“ 15  
 Тел.: +3592 8056391

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. Terry Vrabcheva, MD, PhD  
 National Centre of Public Health and Analyses  
 Blvd Acad. Ivan Geshov, No.15  
 Sofia 1431



## МИГРАЦИЯТА НА ПЪРВИЧНИ АРОМАТНИ АМИНИ ОТ ПОЛИАМИДНИ КУХНЕНСКИ ПРИБОРИ

Жулиета Тишкова, Валентина Христова-Багдасарян,  
Цвета Георгиева

Национален център по обществено здраве и анализи

## MIGRATION OF PRIMARY AROMATIC AMINES FROM POLYAMIDE KITCHENWARE

Julieta Tishkova, Valentina Christova-  
Bagdassarian, Tzveta Georgieva

National Center of Public Health and Analyses

### РЕЗЮМЕ

Материалите, предназначени за контакт с храни, включват както опаковъчни материали, така и прибори за хранене, чинии, контейнери, машини за обработка и т.н. Използването на пластмасови прибори за готвене и пържене (шпатулки, бъркалки, прибори за обръщане на храна, черпаци, лъжици - решетъчни или с други форми) се е увеличило през последните години, тъй като тези предмети са евтини и нечупливи, относително устойчиви са на високи температури и не надраскват повърхностите на съдовете. Повечето са изработени от различни видове найлон, известен с химичното наименование **полиамид (РА)**. Ако при синтеза на полиамидите съотношението между мономерите е добре балансирано и реакцията на химичен синтез е завършена, всички мономерни са включени в образуването на полимерната мрежа. Но при неподходящ баланс между мономерите остават свободни мономерни или изоцианати, които могат да мигрират към храната и да образуват първични ароматни амини. Първичните ароматни амини могат да попаднат в храната като остатъчни мономерни от предметите за контакт с храни, като продукти от хидролизата на изоцианати или като замърсители на азобагрила. Те могат да се формират химически в храните или да мигрират към тях от материали, с които храните са в контакт, ако те не са произведени при спазване на добра производствена практика. Първичните ароматни амини са семейство съединения, класифицирани от Международната агенция за изследване на рака като «възможни канцерогени за човека» и присъствието им в хранителни продукти трябва да се избягва.

През последните години в страните-членки на ЕС възникна безпокойство относно получени данни за миграция на първични ароматни амини от полиамидни кухненски прибори, внос от трети страни. Регламент (ЕС) № 284/2011 установява специфични условия и подробни процедури за вноса на тези изделия и посочва максимално допустими граници за специфична миграция. В настоящата работа се публикува валидиран спектроскопичен скрининг метод за сумарно определяне на първични ароматни амини, представени като анилин еквивалент, който да удовлетворява изискванията на Регламент 284/2011 г. Методът се основава на диазотиране на първичните ароматни амини с натриев нитрит в кисела среда и следващо неутрализиране на остатъч-

### ABSTRACT

Food contact materials include both packaging materials and utensils, plates, containers, processing machines, etc. The use of plastic utensils for cooking and frying (spatulas, stirrers, utensils for overturning food, ladles, slotted spoons or having other forms) has increased in recent years, as these items are inexpensive and unbreakable, available widely in the market, relatively resistant to high temperatures and do not scratch the surface of the dishes. Most of them are made of different types of nylon, known under the chemical name **Polyamide (PA)**. If the monomer ratio is well balanced, and the reaction of the chemical synthesis is completed, all the monomers are incorporated into the polymer structure. When the balance between monomers is inappropriate, however, free monomers or isocyanates remain and can migrate to food and to form primary aromatic amines (PAA).

PAA can end up in food as residual monomers from food contact materials, as hydrolysis products of isocyanates or as contaminants from azo dyes. They may be formed chemically in food or to migrate to it from food contact materials if they are not produced in compliance with good manufacturing practice.

The primary aromatic amines are a family of compounds, some of which are classified by the International Agency for Research on Cancer as «possibly carcinogenic to humans» and their presence in food should be avoided. In recent years, there was anxiety in the EU member states concerning received data for migration of primary aromatic amines from polyamide kitchenware imported from third countries. Regulation (EU) № 284/2011 lays down specific conditions and detailed procedures for the import of those articles and establishes maximum residue limits for specific migration of PAA. This article published a validated screening spectrometric method for the determination of total primary aromatic amines represented as aniline equivalent, which satisfies the requirements of Regulation 284/2011. The method is based on the diazotization of primary aromatic amines with sodium nitrite in acidic medium and subsequent neutralization of residual nitrosating agent with ammonium sulfamate. Nitro derivatives were coupled with N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride

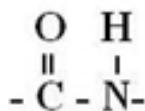
ния нитрозирац агент с амониев сулфамат. Получените нитропроизводни се купелуват с *N*-(1-нафтил)-етилендиаминов дихидрохлорид до получаване на виолетово оцветен комплекс, който се концентрира чрез твърдофазова екстракция. Измерената екстинкцията при дължина на вълната 550 nm е пропорционална на общото съдържание на първични ароматни амини, изразени в анилин еквиваленти. Границата на откриване **LOD** е 0,001 mg/kg; границата на количествено определяне **LOQ** е 0,002 mg/kg, работният обхват на метода е от 0,002 до 0,04 mg/kg. Методът е приложен за проучване на миграцията на първични ароматни амини от полиамидни кухненски прибори, налични на българския пазар. Получените данни не показват потенциален риск от миграция на тези вещества от полиамидни артикули с етикет, съдържащ информация за произхода, вида на материала, условията и начина на употреба и при спазване от потребителите на посочените в етикета указания. Артикули, за които липсва маркировка или етикет, както и такива, етикетирани с непозволена информация, например, „**произведено от безвредна пластмаса**“, не са обект на настоящото проучване. Широкото разпространение на подобни артикули изисква повишено внимание относно тяхната безопасност за потребителите.

**Ключови думи:** първични ароматни амини, полиамид, материали за контакт с храни, спектрометричен скрининг метод

## ВЪВЕДЕНИЕ

Материалите, предназначени за контакт с храни, включват както опаковъчни материали, така и прибори за хранене, чинии, контейнери, машини за обработка и т.н. Използването на пластмасови прибори за готвене и пържене (шпатулки, бъркалки, прибори за обръщане на храна, черпаци, лъжици - решетъчни или с други форми) се е увеличило през последните години, тъй като тези предмети са евтини и нечупливи, предлагат се широко на пазара, относително устойчиви са на високи температури и не надраскват повърхностите на съдовете. Повечето са изработени от различни видове найлон, известен с химичното наименование **полиамид (PA)**, поради характерните амидни групи в основната им верига (Фигура 1).

**Фигура 1.** Амидна група



Амидните групи са силно полярни, могат да взаимодействат помежду си чрез водородни връзки и определят основните свойства на полиамидите.

Синтетичните полиамиди се получават от различни аминосъединения и са най-общо два класа. Първият клас се образува от мономери, които са циклични амини. Напри-

to yield violet colored complex, which was then concentrated by solid phase extraction. The measured absorbance at a wavelength of 550 nm is proportional to the total content of primary aromatic amines, expressed as aniline equivalents. The limit of detection **LOD** is 0.001 mg/kg, expressed as aniline; the limit of quantification **LOQ** is 0.002 mg/kg, expressed as aniline; the working range of the method is between 0.002 and 0.04 mg/kg, expressed as aniline.

This method is applied for exploring the migration of primary aromatic amines from polyamide kitchen utensils available on the Bulgarian market. The obtained data do not show a potential risk for consumers from the migration of these substances from polyamide articles when the items are labeled with information about the origin, type of material, conditions of use and are used according to the label instructions. Items without marking and labeling, as well as those labeled with a non-useful information, for example, „**made from harmless plastic**“ are not the subject of this study. The wide spread of such items requires caution regarding their safety for consumers.

**Keywords:** Primary Aromatic Amines, Polyamide, Food Contact Materials, Spectrometric Screening Method

## INTRODUCTION

Food contact materials include both packaging materials and utensils, plates, containers, processing machines, etc. The use of plastic utensils for cooking and frying (spatulas, stirrers, utensils for overturning food, ladles, slotted spoons or having other forms) has increased in recent years, as these items are inexpensive and unbreakable, available widely in the market, relatively resistant to high temperatures and do not scratch the surface of the dishes. Most of them are made of different types of nylon, known under the chemical name **Polyamide (PA)** due to the characteristic amido groups in its main chain. (Figure 1).

**Figure 1.** Amido group

The amide groups are highly polar, can interact each other through hydrogen bonds and these determine the basic properties of the polyamides.

Synthetic polyamides are prepared from a variety of amine compounds and are generally divided into two classes. The first class is formed by monomers which are cyclic

мер,  $\epsilon$ -капролактама̀т е основно мономерно звено на **PA 6**, а лактама̀т на 12-аминолауриновата киселина е съставна част на **PA 12**. При описване на този клас полиамиди индексът показва броя на въглеродните атоми в повтарящата се единица. Вторият клас синтетични полиамиди се формира от различни диамини и двуосновни киселини и номенклатурата им включва броя на въглеродните атоми в диамините и броя на дикиселинните единици. Например **PA 6,6** се изработва от хексаметилен диамин и адипинова киселина.

Полиамидите могат да съдържат азобагрила (синтетични органични оцветители с характерните хромофорни азогрупи), в които първичните ароматни амини са изходни вещества. Ароматните амини могат да бъдат технически примеси в някои пигменти и багрила. Източник на първични ароматни амини могат да бъдат ароматни изоцианати - мономери при производството на полиуретани, които се използват като лепила, ламиниращи филми, в печатарски мастила и лакове.

Ако при синтеза на полиамидите съотношението между мономерите е добре балансирано и реакцията на химичен синтез е завършена, всички мономери са включени в образуването на полимерната мрежа. При неподходящ баланс между мономерите, обаче, остават свободни мономери или изоцианати, които могат да мигрират към храната и да образуват първични ароматни амини.

Първичните ароматни амини са семейство съединения, някои от които са канцерогенни, а за други се предполага, че са канцерогенни. Те са класифицирани от Международната агенция за изследване на рака като «възможен канцероген за човека» и присъствието им в хранителни продукти трябва да се избягва [3,4,11]. Аминогрупата, свързана с ароматна система, се явява предпоставка за химическата реактивност на цялото съединение. Напредъкът в изследванията на раковите заболявания е показало общите принципи на въздействие върху организмите на много ароматни амини и позволява да се стигне до заключението, че повечето, ако не всички, ароматни амини имат канцерогенен потенциал (IARC, 2010) [3].

Първичните ароматни амини могат да попаднат в храната като остатъчни мономери от предмети за контакт с храна, като продукти от хидролизата на изоцианати или като замърсители на азобагрила. Те могат да се формират химически в храните или да мигрират към тях от материали, с които храните са в контакт, ако те не са произведени при спазване на добра производствена практика (условия, суровини).

Чрез системата за бързо съобщаване (RASFF) са постъпвали уведомления, свързани с миграцията на първични ароматни амини от кухненски прибори, направени от полиамид, внесени предимно от Китай в различни европейски страни, включително и България. През 2008 г. първоначално от Белгия е съобщено за домакински комплекти от черна пластмаса, разпространени впоследствие в Холандия, а през нея и в редица други страни от ЕС. При контролни анализи за съответствие с изискванията на Регламент (ЕС) № 10/2011 на Комисията е открита миграция от тях на първични ароматни амини – 4,4-диаминофенилметан, в количество от 0,0193 mg/dm<sup>2</sup>, при допустиво ниво

amines. For example,  $\epsilon$ -caprolactam is a basic monomer unit of the **PA 6** and the lactam of the 12 amino lauric acid is a monomer unit of the **PA 12**. When describing this class of polyamides, the number in the carbon the repeating unit is indicated as an index. The second class of synthetic polyamides is synthesized from a variety of diamines and dibasic acids and their nomenclature involves the number of carbon atoms in the diamine and the number of diacid units. For example, **PA 6.6** is made from hexamethylene diamine and adipic acid.

Polyamides may include azo dyes (synthetic organic dyes with the characteristic azo chromophoric groups) in which the primary aromatic amines (PAA) are starting materials. Aromatic amines can be technical impurities in certain pigments and dyes. Source of primary aromatic amines can be aromatic isocyanates - monomers in the production of polyurethanes, which are used as adhesives, laminating films, in printing inks and varnishes.

If the monomer ratio is well balanced, and the reaction of the chemical synthesis is completed, all the monomers are incorporated into the polymer structure. When the balance between monomers is inappropriate, however, free monomers or isocyanates remain and can migrate to food and to form primary aromatic amines.

The primary aromatic amines are a family of compounds, some of which are carcinogenic, others are suspected of being carcinogenic. They are classified by the International Agency for Research on Cancer as «possibly carcinogenic to humans» and their presence in food should be avoided. [3,4,11]. The amino group linked to an aromatic system is a prerequisite for the chemical reactivity the whole compound. Advances in the cancer research has shown the general principles of the impact of many aromatic amines on organisms and allows to conclude that most, if not all, aromatic amines have a carcinogenic potential (IARC, 2010) [3].

PAA can end up in food as residual monomers from food contact materials, as hydrolysis products of isocyanates or as contaminants from azo dyes. They may be formed chemically in food or to migrate to it from food contact materials if they are not produced in compliance with good manufacturing practice (conditions, raw materials).

Notifications related to the migration of primary aromatic amines from polyamide kitchen utensils, imported mainly from China in various European countries, including Bulgaria, have been received through the Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). In 2008, Belgium are first reported for household sets of black plastic, which were subsequently distributed to the Netherlands, and from there - to many other EU countries. In control tests of these kitchen utensils on compliance with Commission Regulation (EC) № 10/2011 is found migration of them of PAA – 4,4-diaminofenilmetan, in the amount of 0.0193 mg/dm<sup>2</sup>, at the eligible level 0.0033 mg/dm<sup>3</sup>. Under Commission Regulation (EC) № 1935/2004, materials intended for contact with food can

0,0033 mg/dm<sup>3</sup>. Съгласно Регламент (ЕО) № 1935/2004, материалите, предназначени за контакт с храни не могат да прехвърлят своите съставки в храните в количества, които биха могли да застрашат здравето на хората, да променят състава на храната по неприемлив начин, или да влошат органолептичните свойства на храните.

Регламент (ЕС) № 284/2011 установява специфични условия и подробни процедури за вноса на пластмасови кухненски прибори от полиамид (Фигура 2) с произход или изпратени от Китай и Хонг Конг. Европейското законодателство предвижда, че количеството на първичните ароматни амини в храна или хранителен симулант не трябва да бъде откриваемо с аналитичен метод с граница на откриване 0,01 mg/kg храна или моделен разтвор [1].

**Фигура 2.** Полиамидни кухненски прибори от българския пазар, анализирани за миграция на първични ароматни амини



not transfer their constituents to food in quantities which could endanger human health, change the composition of the food in an unacceptable way, or deteriorate the organoleptic food properties [6].

Commission Regulation (EU) № 284/2011 lays down specific conditions and detailed procedures for the import of plastic kitchenware from polyamide (Figure 2) originating in or exported from China and Hong Kong. The European legislation provides that the amount of primary aromatic amines in food or food simulant shall not be detectable with the analytical method with the detection limit of 0.01 mg/kg food or food simulant [1].

**Figure 2.** Polyamide kitchen utensils from Bulgarian market analyzed for migration of primary aromatic amines

В специализираната литература са публикувани голям брой различни аналитични методи за анализ на първични ароматни амини, въпреки че не е задължително да се прилагат за анализ на материали за контакт с храни. Börnicket al. [6] анализират анилин с помощта на твърдофазова екстракция и течна хроматография, докато Reddy-Noone

In literature were published a number of different analytical methods for analysis of primary aromatic amines, although their application for analysis of food contact materials is not mandatory. Börnicket et al. [6] have analyzed the aniline using solid-phase extraction in combination with liquid chromatography, while Reddy-Noone et al., 2007 [7] have analyzed the aniline and

et al., 2007 [7] са анализирали анилин и други ароматни амини, както и техните йодни производни чрез течна микроекстракция и газова хроматография. LC/MS метод е използван от Sakai et al. [8] за определяне на толуендиамин. С помощта на LC-MS/MS, Sutthivaiyakit et al. [10] установява, че произходът на анилин в количества  $121 \pm 13$  mg/kg [11] е свързан с черния оцветител в суровината **PA 66**. Концентрацията на анилин в готварски прибор (Turner), произведен със 70% от същата полиамидна суровина, е  $82 \pm 6$  mg/kg. При изпитването на проби от черни прибори за разбъркване и лъжици за готвене във воден симулант при  $100^\circ\text{C}$  в продължение на 30 минути, нивата на миграция в третата експозиция са съответно  $39 \pm 1$ ,  $11 \pm 4$  и  $37 \pm 4$   $\mu\text{g}/\text{dm}^2$  [11]. Тези артикули не съответстват на изискванията за миграция по отношение на първични ароматни амини, определени от Директива 2002/72/ЕО. По-нататъшни изпитвания на готварски съд (Turner) показват, че е необходимо приблизително 100 часа използване при  $100^\circ\text{C}$ , за да се понижат нивата на миграция на ароматни амини до неоткриваеми стойности [11].

Потвърждаващ LC-MS/MS метод за определяне на 18 ароматни амини с произход от азобагрила с използване на предварително редуктивно разцепване е разработен от Sutthivaiyakit et al. [10]. За анализ на миграция от материали за контакт с храни Brede et al. [4] прилагат твърдофазова екстракция и аналитична дериватизация, последвани от GC/MS за определяне на първичните ароматни амини във воден хранителен симулант. LC с UV детекция се използва за анализ на анилин в пластмасови материали и за определяне на миграцията от ламинати на осем първични ароматни амина във воден симулантен разтвор [4,11].

Moteresen SK et al. [12] разработват LC-MS/MS метод за определяне на няколко първични ароматни амини във водни моделни разтвори. Във финалния доклад на Агенцията за хранителни стандарти [13] Burch и Cooper, 2008 описват друг LC-MS/MS метод и неговата приложимост за количественото определяне на тези първични ароматни амини в хранителни симуланти, хранителни продукти и в оценката на миграционните модели.

Най-често разпространените първични ароматни амини са анилин, 4,4'-метиленидианилин (4,4'-MDA) и 2,4-толуендиамин (2,4-TDA). Експерименталните данни са показали, че 4,4'-MDA е отговорен за 57% сравнено с анилина и 2,4-TDA е отговорен за 58% сравнено с анилина. По този начин за установяване на съответствието на полиамидни прибори е достатъчно да се проведе спектрометричен скрининг анализ, като получените резултати се представят сумарно като анилин еквиваленти [2].

**ЦЕЛ** на настоящата работа е да се въведе валидиран спектрометричен скрининг метод за сумарно определяне на първични ароматни амини, представени като анилин еквивалент, който да удовлетворява изискванията на Регламент 284/2011 г. [1] по отношение на границата на специфична миграция (ГСМ) за тези съединения. Подходящ симулант, най-агресивен по отношение на полиамидните материали, е воден моделен разтвор на 3% оцетна киселина (w/v).

other aromatic amines and also their iodo derivatives by liquid microextraction in combination with a gas chromatography. LC/MS method was used by Sakai et al. [8] for the determination of tolulendiamin. Using LC-MS/MS, Sutthivaiyakit et al. [10] find that the origin of aniline in amounts of  $121 \pm 13$  mg/kg [11] is linked with the black colorant in the raw material **PA 66**. The concentration of aniline in the cooking utensil (Turner), produced from 70% of the same polyamide material, was  $82 \pm 6$  mg/kg. In the test of samples of black utensils for stirring and cooking spoons in water simulant at  $100^\circ\text{C}$  for 30 minutes, were obtained the levels of PAA migration in the third exposure  $39 \pm 1$ ,  $11 \pm 4$  and  $37 \pm 4$   $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ , respectively [11]. These articles not satisfy the requirements for Migration of primary aromatic amines, set by Directive 2002/72/EC. Further tests of the cooking utensil (Turner) showed that approximately 100 hours usage at  $100^\circ\text{C}$  is necessary to reduce the levels of migration of aromatic amines to undetectable levels [11]. Confirmatory LC-MS / MS method using pre reductive cleavage for the determination of 18 aromatic amines from azo dyes origin was developed by Sutthivaiyakit et al. [10]. Brede et al. [4] applied solid-phase extraction and analytical derivatization followed by GC / MS for determination of primary aromatic amines in aqueous food simulant for the analysis of migration from food contact materials. LC with UV detection was used for analysis of aniline in plastic materials, and also for determining the migration of eight primary aromatic amines from laminates into aqueous simulant [4, 11].

Moteresen SK et al. [12] developed LC-MS/MS method for the determination of several primary aromatic amines in aqueous food simulants. In the final report of the Food Standards Agency [13] Burch and Cooper, 2008 describe another LC-MS/MS method and its applicability for the quantification of the same primary aromatic amines in food simulants, foodstuffs and for assessing of the immigration patterns.

The most commonly widespread primary aromatic amines are aniline, 4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA) and 2,4-tolylendiamin (2,4-TDA). Experimental data have demonstrated that 4,4'-MDA is responsible for 57% compared with aniline and 2,4-TDA is responsible for 58% compared to the aniline. Thus to establish the compliance of polyamide devices with the requirements of the legislation is sufficient to perform spectrometric screening analysis and results to be presented in total as aniline equivalents [2].

**AIM** of this work is to introduce a validated screening spectrometric method for determination of total primary aromatic amines represented as aniline equivalent, which satisfies the requirements of Regulation 284/2011 [1] regarding the specific migration limit (SML) for this group of compounds. Suitable simulant, most aggressive towards the polyamide material, is an aqueous food simulant of 3% acetic acid (w/v).

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОД

### Принцип на метода

Методът се основава на диазотиране на първичните ароматни амини с натриев нитрит в кисела среда и следващо неутрализиране на остатъчния нитрозиращ агент с амониев сулфамат. Получените нитропроизводни се купелуват с N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид до получаване на виолетово оцветен комплекс, който се концентрира чрез твърдофазова екстракция. Измерва се екстинкцията при дължина на вълната  $\lambda=550$  nm. Интензитетът на оцветяването е пропорционален на общото съдържание на първични ароматни амини и се представя като анилин еквивалент.

### Материали, реактиви и разтвори

#### Химикали и реагенти

Сравнителен материал - анилин хидрохлорид  $C_6H_7N.HCl$ ,  $\geq 99\%$ , AlfaAesar, (Pr.No.A13024, Aquachim); нитрозиращ реагент натриев нитрит  $NaNO_2$ ,  $\geq 99,0\%$ , (Sigma-Aldrich); амониев сулфамат  $H_6N_2O_3S$ ,  $>98,0\%$  (Fluka); N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид ( $C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ ) за спектрофотометрия (Sigma-Aldrich/Fluka); ледена оцетна киселина,  $\geq 99,8\%$  (Sigma-Aldrich); солна киселина HCl, 37% (Merck); метанол, LiChrosolv (Merck), колонки за твърдофазова екстракция MEGA Bond Elut C18 1g, 60 ml, 40  $\mu m$  едрина на частиците (Agilent Technologies), дейонизирана вода.

#### Използвани разтвори

1. Разтвори на солна киселина - 1N, 0,5 N и 0,1 N;
2. Елуиращ разтвор - разреден разтвор на солна киселина в метанол, 80:20 (v/v) метанол : 0,5 N солна киселина;
3. Натриев нитрит, 0,5 g/100 ml в дейонизирана вода;
4. Амониев сулфамат, 2,5 g/100 ml в дейонизирана вода;
5. N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид, 1g/100ml в дейонизирана вода, приготвян ежедневно;
6. Стандартни разтвори на анилин хидрохлорид в 3% оцетна киселина: изходен разтвор 50 mg/l и калибрационни разтвори с концентрации 0,05; 0,025 и 0,005 mg/l.

Всички разтвори се приготвят при температура  $20^{\circ} \pm 2^{\circ}C$ .

## ПОДГОТОВКА НА ПРОБИТЕ

### 1. Подготовка на миграционен разтвор за определяне на ПАА

Извличането на първичните ароматни амини от полиамидните кухненски прибори се извършва съгласно изискванията, описани в техническо ръководство EUR 24815 EN 2011 [2]. Използва се хранителен симулант В - 3

## MATERIALS AND METHODS

### Principle of the method

The method is based on the diazotization of primary aromatic amines with sodium nitrite in acidic medium followed by neutralization of residual nitrosating agent with ammonium sulfamate. The resulting nitro derivatives were coupled by N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride to afford a violet colored complex, which was concentrated by solid phase extraction. Extinction of colored compound was measured at a wavelength  $\lambda = 550$  nm. The result is presented as aniline equivalent.

### Materials, reagents and solutions

#### Chemicals and reagents

Reference material - aniline hydrochloride  $C_6H_7N.HCl$ ,  $\geq 99\%$  (AlfaAesar), Pr.No. A13024, Aquachim; nitrosating reagent sodium nitrite  $NaNO_2$ ,  $\geq 99,0\%$ , (Sigma-Aldrich); ammonium sulfamate  $H_6N_2O_3S$ ,  $>98,0\%$  (Fluka); N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride ( $C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ ) for spectrophotometry (Sigma-Aldrich/Fluka); glacial acetic acid,  $\geq 99,8\%$  (Sigma-Aldrich); hydrochloric acid HCl, 37% (Merck); methanol LiChrosolv (Merck), solid-phase extraction cartridges MEGA Bond Elut C18 1g, 60 ml, 40  $\mu m$  mesh, (Agilent Technologies), deionized water.

#### Solutions

1. Solutions of hydrochloric acid - 1N, 0.5 N and 0.1 N;
2. Elution solution - dilute solution of hydrochloric acid in methanol, methanol: 0.5 N hydrochloric acid 80:20 (v/v);
3. Sodium nitrite, 0.5 g/100 ml in deionised water;
4. Ammonium sulfamate, 2.5 g/100 ml in deionised water;
5. N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride, 1g/100ml in deionised water, prepared daily;
6. Standard solutions of aniline hydrochloride in 3% acetic acid: a stock solution of 50 mg/l and calibration solutions with concentrations of 0.05; 0.025 and 0.005 mg/l.

All solutions should be prepared at a temperature of  $20^{\circ} \pm 2^{\circ}C$ .

## SAMPLES PREPARATION

### 1. Preparation of migration solution

Extraction of primary aromatic amines from polyamide kitchenware is carried out according to the requirements described in the Technical manual EUR 24815 EN 2011 [2]. Food simulant B - 3% acetic acid was used as a migration solution. The required number of specimens

% оцетна киселина. Необходимият брой образци, формиращи една проба, се поставят в подходящ стъклен съд със симулант до границата на функционалната част на артикулите (нивото на разтвора се отбелязва с маркировка) и се инкубират в термостат в продължение на 2 часа при 100°C. Съдът се покрива за намаляване на изпаряването. Точността на температурата по време на инкубирането се контролира с калибриран термометър. Полученият след експозицията разтвор се охлажда до стайна температура, долива се със симулант до първоначалния обем V и обемът се записва в литри.

При еднотипни кухненски прибори, за една проба се използват три броя образци, съгласно техническо ръководство EUR 24815 EN 2011 [2].

Готовият миграционен разтвор се анализира за съдържание на първични ароматни амини.

## 2. Обработка на миграционен разтвор

**Дериватизация.** Към 100 ml от готовия миграционен разтвор се прибавят 12,5 ml 1N солна киселина и 2,5 ml р-р на натриев нитрит. След 10 минути, необходими за протичане на реакцията, се отстранява излишният нитрозиращ агент, като се прибавят 5 ml р-р на амониев сулфамат. Реакционната смес отново престоява 10 минути. След всяко добавяне на реагенти разтворът се хомогенизира добре. Получените нитропроизводни се купелуват с 5 ml разтвор на N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид. Реакцията протича на тъмно в продължение на 120±0,5 мин. На този етап се формира виолетово оцветен комплекс.

**Концентриране на пробата.** Колонките за твърдофазова екстракция MEGA Bond Elut C18 се кондиционират последователно с метанол, елуиращ разтвор и солна киселина (0,1 N) при използване на вакуумна система Vacuum Manifold с регулиране на скоростта на потока и вакуума. Полученият след дериватизацията виолетово оцветен разтвор се прехвърля количествено в колонка за твърдофазова екстракция Bond Elut C18. Скоростта на изтичане от колонката се контролира при 1 капка/секунда, за да се осигури пълното задържане на цветното съединение. След въвеждане на пробата, колонката се промива двукратно с 0,1 N солна киселина и се суши под вакуум в продължение на 1 минута.

Концентрираното цветно съединение се елуира от колонката с елуиращ разтвор, който се събира в мерителна колба с обем 5ml и се довежда до марката.

## 3. Подготовка на празни проби

**Реактивна празна проба.** Успоредно с всяка серия проби за анализ или калибрационни разтвори се тества поне една реактивна празна проба, чрез която се коригира измерената екстинкция на пробата (или разтвора) с екстинкцията на съдържащите се в нея реагенти. Приготвя се от 100 ml моделен разтвор, който не е бил в контакт с пробата, и се обработва съгласно процедурата.

**Матрична празна проба.** Матрична празна проба се изработва за всеки вид изпитван материал. Приготвя се от

for one sample is placed in a suitable glass vessel filled with simulant to the border of the functional part of the items (the level of the solution should be marked) and is incubated for 2 hours at 100°C in a thermostat. The glass container should be covered to reduce evaporation. The accuracy of the temperature during the incubation should be controlled with a calibrated thermometer. The resulting solution after incubation should be cooled to room temperature, make up to the initial volume V with simulant and the volume (V, in liters) should be recorded.

In testing the identical kitchen utensils, a sample consists of three specimens, according to the technical manual EUR 24815 EN 2011 [2].

The migration solution prepared as described above was analyzed for the migration levels of primary aromatic amines.

## 2. Pretreatment of the migration solution

**Derivatization.** 12,5 ml 1N hydrochloric acid and 2,5 ml of sodium nitrite were added to a 100 ml sample of the migration solution. After 10 minutes required for the reaction, the excess nitrosating agent was removed by adding 5 ml of p-p of ammonium sulfamate. The reaction was allowed to stand another 10 minutes. After each addition of reagents, the solution was homogenized well. The resulting nitro derivatives were coupled with 5 ml of N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride solution. The reaction proceeds in the dark for 120 ± 0,5 min. The violet complex is formed at this stage.

**Sample concentration.** Cartridges for solid phase extraction MEGA Bond Elut C18 were conditioned consecutively with methanol elution solvent and hydrochloric acid (0,1 N) using a vacuum system Vacuum Manifold by adjusting the flow rate and vacuum.

The obtained after derivatization violet colored solution was quantitatively transferred to a solid-phase extraction cartridges Bond Elut C18. The flow rate from the cartridges was controlled at 1 drop / second, to ensure the complete retention of the colored compound in the sorbent. After introduction of the sample, the column was washed twice with 0,1 N hydrochloric acid and dried under vacuum for 1 minute. The concentrated violet colored chemical compound was eluted from the column and the eluent was collected in 5ml volumetric flask exactly to the mark.

## 3. Preparation of blank samples

**Reagent blank.** Parallel with each set of samples or calibration solutions at least one reactive blank is made and tested to adjust the extinction of the sample with the absorbance of the reagent. It was prepared from 100 ml food simulant and was treated according to the procedure.

**Matrix blank.** Matrix blank should be analyzed for each type of test material. It was prepared from 100 ml migration sample solution, to which was added all the reagents for derivatization, excluding of sodium nitrite.

100 ml миграционен разтвор на реална проба, като се добавят всички реактиви за дериватизация, с изключение на разтвора на натриев нитрит. Концентрирането протича съгласно описаната процедура. Влиянието на матрицата се проявява като интерференция на абсорбцията в резултат от примеси в нея, различни от първични ароматни амини.

Измерената екстинкция (E) на всяка проба се коригира с получената екстинкция за матричната празна проба при успореден анализ.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНО ОПРЕДЕЛЯНЕ

Измерва се екстинкцията E на оцветения разтвор на анализирания проба, матричната празна проба и стандартните разтвори при дължина на вълната 550 nm в кювета с дебелина на слоя 1cm срещу разтвор на успоредно изработена реактивна празна проба.

Въз основа на измерените калибрационни разтвори и реактивна бланка, се извежда регресионно уравнение от вида:

$$y = a \times x + b, \quad (1)$$

където  $y$  е измерената екстинкция за концентрация  $x$  на анилин хидрохлорид в съответния стандартен разтвор в mg/kg.

При изчисленията се допуска, че 1 L = 1 kg моделен разтвор.

## ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Екстинкцията на анализирания проба E и на успоредно изработената матрична бланка ( $E_m$ ) се измерват срещу реактивната бланка ( $E_r$ ). Извършва се корекцията:

$$E_s = E - E_m \quad (2)$$

Сумарното съдържание на първични ароматни амини в анализирания проба, представено като анилин еквиваленти, се изчислява по формулата:

$$C_{PAA} \frac{(E_s - b)}{a} \times f_s \quad (3)$$

където,

$E_s$  е измерената екстинкция на пробата, коригирана съгласно уравнение (2);

$a$  и  $b$  са коефициентите в регресионното уравнение (1), съответно  $a$  отразява наклона, а  $b$  - отреза.

$f_s = 0,7187$  е коефициент за преобразуване на анилин хидрохлорида в анилин.

Полученият резултат за съдържание на първични ароматни амини в анализирания проба се преизчислява за измерения обем  $V$  на миграционния разтвор.

Further processing is performed as described above. The matrix effect appears as interference in absorbance due to impurities in the matrix other than the primary aromatic amines.

The measured extinction (E) of each sample should be adjusted with the extinction of matrix blank obtained by parallel analysis.

## SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION

Extinctions of the colored solution of the sample analyzed, matrix blank and standard solutions were measured at a wavelength of 550 nm in a cuvette with a layer thickness of 1cm made against parallel reactive blank.

The regression equation of type (1) is output on the basis of the measured calibration solutions and reagent blank:

$$y = a \times x + b, \quad (1)$$

where  $y$  is the measured extinction of a concentration  $x$  in mg/kg of aniline hydrochloride in the respective standard solution.

In the calculation it is assumed that for food simulant 1 L = 1 kg is correct.

## CALCULATIONS

The absorbance of the sample analyzed E and of the parallel matrix blank  $E_m$  is measured against reagent blank  $E_r$ . The following correction is made:

$$E_s = E - E_m \quad (2)$$

The total content of primary aromatic amines in the sample analyzed, presented as aniline equivalents are calculated as follows:

$$C_{PAA} \frac{(E_s - b)}{a} \times f_s \quad (3)$$

wherein,

$E_s$  is the extinction of the sample additionally corrected according to equation (2);

$a$  and  $b$  are coefficients in the regression equation (1),  $a$  is the slope, and  $b$  is the intercept, respectively.

$f_s = 0,7187$  is conversion factor from aniline hydrochloride to aniline.

The result for the content of primary aromatic amines in the analyzed sample is recalculated towards the volume  $V$  of the migration solution.



## ПАРАМЕТРИ НА МЕТОДА

Границите на откриване и на количествено определяне са изчислени на база стандартно отклонение на отклика и наклона на калибрационната права, съгласно ръководен документ Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [14].

границата на откриване **LOD** е 0,001 mg/kg, изразена като анилин;

границата на количествено определяне **LOQ** е 0,002 mg/kg, изразена като анилин;

работният обхват на метода е от 0,002 до 0,04 mg/kg, изразено като анилин с коефициент на корелация  $R^2=0,997$ ;

относителното стандартно отклонение **RSD** е в диапазона 2,69÷9,90% за различните концентрации на първични ароматни амини в работния обхват;

разширената неопределеност **U** в зависимост от концентрацията варира в границите от 0,0007 до 0,002 mg/kg.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Валидираният скрининг метод за определяне на първични ароматни амини е приложен в проучване на черни полиамидни кухненски прибори от търговската мрежа в България. За периода 2013-2014 г. по описания метод са анализирани общо 12 броя различни видове артикули от внос, в т.ч. и произведени в Китай. Получените резултати са представени в Таблица 1.

**Таблица 1.** Съдържание на първични ароматни амини в черни полиамидни кухненски прибори от българския пазар

Проба №	Описание на артикула	Съдържание на първични ароматни амини в mg/kg миграционен р-р	Обем на миграционен разтвор, L	Сумарно съдържание на първични ароматни амини, мигрирали от пробата, mg/kg	Оценка на резултата
Sample №	Product description	Content of the primary aromatic amines in mg/kg migration solution	Volume migration solution, L	Total contents of primary aromatic amines migrated from the sample, mg/kg	Evaluation of the result
1	Перфорирана шпатула, сива <i>Perforated spatula, gray</i>	0.0002	1.250	0.0003	ND*
2	Черпак, сив <i>Soup ladle, gray</i>	0.0002	1.250	0.0003	ND*
3	Перфорирана лъжица, сива <i>Perforated spoon, gray</i>	0.0005	1.250	0.0006	ND*
4	Лъжица с връх, черна <i>Spoon with the tip, black</i>	0.0005	0.410	0.0002	ND*
5	Лъжица кръгла, черна <i>Spoon round, black</i>	0.0018	0.265	0.0005	ND*
6	Лопатка за обръщане, черна <i>Spatula for flipping, black</i>	0.0020	0.560	0.0011	<LOQ
7	Лопатка решетъчна, черна <i>Lattice Spatula, black</i>	0.0016	0.575	0.0009	ND*

\* ND – не се детектира.

## PARAMETERS OF THE METHOD

The limit of detection and limit of quantitation were calculated based on a standard deviation of the response and the slope of the calibration curve as was described in the guidance document Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [14].

- limit of detection **LOD** is 0.001 mg/kg, expressed as aniline;
- limit of quantification **LOQ** is 0.002 mg/kg, expressed as aniline;
- the working range of the method is between 0.002 and 0.04 mg/kg, expressed as aniline, with the correlation coefficient  $R^2=0,997$ ;
- the relative standard deviation **RSD** is in the range (2.69÷9.90)% for different concentrations of the primary aromatic amines in the working range;
- the expanded uncertainty **U** varies depending on the concentration in the range of 0.0007 to 0.002 mg/kg.

## RESULTS AND DISCUSSION

The validated screening method for the determination of primary aromatic amines is used in a study of black nylon kitchen utensils commercially available in the Bulgaria. Using the method described, in the period 2013-2014, were analyzed 12 samples of various types of imported items, including those produced in China. The results obtained are presented in Table 1.

**Table 1.** Content of primary aromatic amines in the black nylon kitchen utensils from the Bulgarian market

\* ND – not detected.

Проба №	Описание на артикула	Съдържание на първични ароматни амини в mg/kg миграционен р-р	Обем на миграционен разтвор, L	Сумарно съдържание на първични ароматни амини, мигрирали от пробата, mg/kg	Оценка на резултата
Sample №	Product description	Content of the primary aromatic amines in mg/kg migration solution	Volume migration solution, L	Total contents of primary aromatic amines migrated from the sample, mg/kg	Evaluation of the result
8	Лопатка за обръщане с кръгли отвори <i>Spatula for flipping with round holes</i>	0.0007	0.820	0.0006	ND*
9	Лопатка 30 см, сива, с диагонални прорези <i>Blade 30 cm, gray, with diagonal slits</i>	0.0030	0.890	0.0027	>LOQ
10	Домакинска лопатка 24 см, черна <i>Kitchen spatula 24 cm, black</i>	0.0004	1.010	0.0004	ND*
11	Вилница 23 см, черна <i>Fork 23 cm, black</i>	0.0003	0.890	0.0003	ND*
12	Лъжица 24 см, черна <i>Fork 23 cm, black</i>	0.0005	0.920	0.0005	ND*

Проведеното проучване на артикули от полиамидни кухненски прибори от внос, предлагани на българския пазар, показва следното:

- при 10 от 12 проби (83%) не се идентифицира миграция на първични ароматни амини;
- за една от пробите се установява миграция на първични ароматни амини под границата на количествено определяне на метода LOQ;
- само в една проба се открива миграция на първични ароматни амини над границата на количествено определяне на метода LOQ на стойност 0,003 mg/kg моделен разтвор;
- не се установява миграция на първични ароматни амини над допустимата границата на сумарното им определяне от 0,01 mg/kg моделен разтвор, установена с Регламент 284/2011 г. [1].

Съгласно проведеното проучване на полиамидни кухненски прибори в 83,3% от пробите не се установява миграция на първични ароматни амини, в 16,7% се идентифицира миграция, но само в 8,3 % от пробите първичните ароматни амини могат да се определят количествено, като установеното им сумарно съдържание, приведено в анилин еквиваленти, е около 3 пъти по-ниско от европейската граница на специфична миграция.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработен и валидиран е спектрофотометричен скрининг метод за сумарно определяне на миграцията на първични ароматни амини от полиамидни кухненски прибори в хранителен симулант воден разтвор на 3% оцетна киселина. Методът се основава на диазотиране на първичните ароматни амини с натриев нитрит в кисела среда и следващо неутрализиране на остатъчния нитрозиращ агент с амониев сулфамат. Получените нитропро-

The conducted survey of imported nylon kitchen utensils available on the Bulgarian market, showed the following:

- In 10 of 12 samples (83%) is not detected migration of primary aromatic amines;
- In one of the samples is established migration of primary aromatic amines below the limit of quantification LOQ of the method;
- Only in one sample is found migration of primary aromatic amines above the limit of quantification of the method LOQ with a value 0.003 mg/kg food
- The migration of primary aromatic amines above the permissible limit of their total content of 0.01 mg/kg food simulant (under Regulation 284/2011 [1].) has not been established.

This study of polyamide kitchen utensils showed, that in 83.3% of the samples migration of PAA is not established; in 16.7% of the samples migration can be detected, but only in 8.3% of samples can be quantified. The total content of PAA (expressed as aniline equivalents), found in them, was about 3 times lower than the European specific migration limit.

## CONCLUSION

Spectrophotometric screening method for determining the total migration of primary aromatic amines from of polyamide kitchen utensils in food simulant aqueous solution of 3% acetic acid has been developed and validated. The method is based on the diazotization of primary aromatic amines with sodium nitrite in acidic medium and subsequent neutralization of residual nitrosating agent with ammonium sulfamate. Nitro derivatives were coupled with N- (1-naphthyl)

изводни се купелуват с N-(1-нафтил)-етилендиаминов дихидрохлорид до получаване на виолетово оцветен комплекс, който се концентрира чрез твърдофазова екстракция. Измерената екстинкцията при дължина на вълната 550 nm е пропорционална на общото съдържание на първични ароматни амини в анилин еквиваленти. Границата на откриване LOD е 0,001 mg/kg; границата на количествено определяне LOQ е 0,002 mg/kg, изразени като анилин; работният обхват на метода е от 0,002 до 0,04 mg/kg, с коефициент на корелация  $R^2 = 0,997$  и относително стандартно отклонение RSD в диапазона 2,69÷9,90% за различните концентрации на първични ароматни амини в работния обхват. Параметрите на метода удовлетворяват изискванията на Регламент 284/2011 г. по отношение на границата на специфична миграция (ГСМ) за тези съединения.

Методът е приложен за проучване на миграцията на първични ароматни амини от полиамидни кухненски прибори, налични на българския пазар. Получените данни не показват потенциален риск от миграция на тези вещества от полиамидни артикули с етикет, съдържащ информация за произхода, вида на материала, условията и начина на употреба и при спазване от потребителите на посочените в етикета указания. Артикули, за които липсва маркировка или етикет, както и такива, етикетирани с неполезна информация, например, „произведено от безвредна пластмаса“, не са обект на настоящото проучване. Широкото разпространение на подобни артикули изисква повишено внимание относно тяхната безопасност за потребителите.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Регламент (ЕС) № 284/2011 НА КОМИСИЯТА от 22 март 2011 година за определяне на специфични условия и подробни процедури за вноса на пластмасови кухненски съдове и прибори от полиамид и меламин с произход или изпратени от Китайската народна република и специалния административен район Хонконг, Китай.  
  
Commission Regulation (EU) No 284/2011 of 22 March 2011 laying down specific conditions and detailed procedures for the import of polyamide and melamine plastic kitchenware originating in or consigned from the People's Republic of China and Hong Kong Special Administrative Region, China
2. EUR 24815 EN 2011 Technical guidelines on testing the migration of primary aromatic amines from polyamide kitchenware and of formaldehyde from melamine kitchenware [in support of Commission Regulation 284/2011 laying down specific conditions and detailed procedures for the import of polyamide and melamine plastic kitchenware originating in or consigned from People's Republic of China and Hong Kong Special Administrative Region, China], EURL, 1st edition 2011.
3. WHO/IARC International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 99 Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures, Lyon, France, 2010. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99.pdf>

ethylenediamine dihydrochloride to yield violet colored complex, which was then concentrated by solid phase extraction. The measured absorbance at a wavelength of 550 nm is proportional to the total content of primary aromatic amines, expressed as aniline equivalents.

The limit of detection LOD is 0.001 mg/kg, expressed as aniline; the limit of quantification LOQ is 0.002 mg/kg, expressed as aniline; the working range of the method is between 0.002 and 0.04 mg/kg, expressed as aniline, the correlation coefficient is  $R^2 = 0.997$ . The relative standard deviation RSD is in the range (2.69÷9.90) % for different concentrations of the primary aromatic amines in the working range. The method satisfies the requirements of Regulation 284/2011 d with respect to the specific migration limit (SML) for these compounds.

This method is applied for exploring the migration of primary aromatic amines from polyamide kitchen utensils available on the Bulgarian market. The obtained data do not show a potential risk for consumers from the migration of these substances from polyamide articles when the items are labeled with information about the origin, type of material, conditions of use and are used according to the label instructions. Items without marking and labeling, as well as those labeled with a non-useful information, for example, „made from harmless plastic» are not the subject of this study. The wide spread of such items requires caution regarding their safety for consumers.

4. Brede C., Skjevraak I., Herikstad H. Determination of primary aromatic amines in water food simulant using solid-phase analytical derivatization followed by gas chromatography coupled with mass spectrometry. *J. of Chromatography A*, 2003, 983(1–2):35–42
5. Регламент (ЕС) № 10/2011 на Комисията от 14 януари 2011 година относно материалите и предметите от пластмаси, предназначени за контакт с храни. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food.
6. Регламент (ЕО) № 1935/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 27 октомври 2004 година относно материалите и предметите, предназначени за контакт с храни, и за отмяна на Директиви 80/590/ЕИО и 89/109/ЕИО.  
  
Regulation (EC) No 1935/2004 of the European Parliament and of the Council of 27 October 2004 on materials and articles intended to come in contact with food and repealing Directives 80/590/EEC and 89/109/EEC.
7. Börnick H., Grischek T., Worch E. Determination of aromatic amines in surface waters and comparison of their behavior in HPLC and on sediment columns Fresenius' *Journal of Analytical Chemistry*, 2001, 371 (5):607-613

8. Reddy-Noone K., Jain A., Verma K. K. Liquid-phase microextraction and GC for the determination of primary, secondary and tertiary aromatic amines as their iodo-derivatives *Talanta* 2007, 73(4):684–691.
9. Tadashi S., Moritaa Y., KimbY., Таос Y.X. LC–MS determination of urinary toluenediamine in workers exposed to toluenediisocyanate *Talanta* 2007, 73(4):684–69.
10. Sutthivaiyakit P., Achatz S., Lintelmann J., Aungpradit T., Chanwirat R., Chumanee S., Kettrup A. LC-MS/MS method for the confirmatory determination of aromatic amines and its application in textile analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2005, 381(1):268-276.
11. C. Brede, I. Skjevraak Migration of aniline from polyamide cooking utensils into food simulants *Food Additives & Contaminants* 2004, 21( 11):1115-1124.
12. Mortensen SK, Trier XT, Foverskov A, Petersen JH. Specific determination on of 20 primary aromatic amines in aqueous food simulants by high performance-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatography A*. 2005, 1091: 40-50.
13. Burch R, Cooper I. Development and validation of an LC–MS–MS method for the determination of primary aromatic amines, and the use of this for assessment of migration models for foods with high packaging: food mass ratios. Final report of Food Standards Agency Project A03060. October 2008.
14. ICH Harmonized Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2(R1)», 2005, point 6.3. and point 7.3.

**Адрес за кореспонденция:**

Валентина Христова-Багдасарян  
 Национален център по общественото здраве и анализи  
 Отдел „Материали за контакт с храни“  
 Бул. „Акад. Ив. Ев. Гешов“ №15, 1431 гр. София, България  
 Тел. +359 2 80 56 375;  
 E-mail: v.hristova@ncpha.government.bg

**Adres for correspondence:**

Eng. Valentina Lubomirova Christova-Bagdassarian, PhD  
 National Center of Public Health and Analyses  
 Address:  
 15, Akad. Ivan Ev.Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria  
 Tel. +359 2 80 56 375; +359 2 80 56 323  
 E-mail: v.hristova@ncpha.government.bg

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

"Българско списание за обществено здраве" е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здравето на населението /жените/децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храни и хранене, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве.

Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

**Отговорност на автора:** Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на "Българско списание за обществено здраве". Авторите отговарят за всички части от материала си.

**Научна етика:** Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

**Подаване на ръкописите:** Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат А4). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

### Подготовка на ръкописа

**Придружително писмо:** Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

### Заглавна страница:

- Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.)
- Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала
- Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща
- Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

**Указания за оформление на материалите:** Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word.

Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

**Резюме:** За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

**Ключови думи:** Представят се след резюмето.

**Таблицы:** Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

**Фигури:** Всяка фигура се подава като отделен документ/файл (в графичен формат - .pdf, .tif, .jpg). Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

**Книгопис:** Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст.

В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

"Bulgarian Journal of Public Health" is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population / women's/ children's health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters.

The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) – represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

**Author Responsibility:** All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of "Bulgarian Journal of Public Health". Authors are responsible for all parts of their paper.

**Scientific Ethics:** It is the authors' responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

**Manuscript Submission:** Materials may be submitted by e-mail or on CD/diskette and as a hard copy (2 copies, A4 format). Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors – only in English.

### Manuscript Submission Directions

**Cover Letter:** The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

### Title Page:

- Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.)
- Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created
- Corresponding author's name, mailing address, telephone number, e-mail
- Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

**Directions:** Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

**Abstract:** For research articles, provide a structured abstract, with headings for Background, Methods, Results, and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (eg, methodology papers). Abstracts are limited to 250 words.

**Key words:** After the abstract key words should be provided.

**Tables:** Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

**Figures:** Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

**References:** References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text.

Reference numbers in the text should be in parenthesis.

