

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

### ДОСТЪП ДО ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ЗА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ В БЪЛГАРИЯ

*Константин Иванов, Надя Велева, Христина Лебанова*  
*Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен*

### ACCESS TO TARGETED THERAPY FOR PROSTATE CANCER IN BULGARIA

*Konstantin Ivanov, Nadia Veleva, Hristina Lebanova*  
*Faculty of Pharmacy, Medical University of Pleven*

#### РЕЗЮМЕ

Простатният карцином е водещо злокачествено заболяване при мъжете. С увеличаване на средната продължителност на живота все по-голяма част от населението има повишен риск от развитие на рак на простата. През последните години лечението на злокачествените заболявания бележи сериозен напредък, като водеща роля за постигането на тези резултати заемат иновативните лекарствени продукти.

Достъпът до иновативна терапия е един от приоритетите на Европейската комисия и на държавите членки на Европейския съюз. Целта е заболяемостта и смъртността от злокачествени заболявания да намалее, а преживяемостта на пациентите да се повиши.

В България пациентите с онкологични заболявания имат забавен достъп до нови лекарствени терапии. Това забавяне е резултат частично от нормативната уредба в страната и процеса на включване на нови лекарствени продукти в Позитивния лекарствен списък или разширяването на терапевтичните показания на вече реимбурсирани лекарства. Забавянето на достъпа до модерна терапия при пациентите с простатен карцином в нашата страна е значително в сравнение с много от държавите от ЕС.

**Ключови думи:** простата, простатен карцином, терапия, лечение, онкология

#### ABSTRACT

Prostate cancer is one of the leading malignant diseases among men. With the increase in average life expectancy, an ever-growing proportion of the population is at elevated risk of developing prostate cancer. In recent years, the treatment of malignant diseases has made substantial progress, with innovative medicinal products playing a central role in achieving these outcomes.

Access to innovative therapy is a priority for the European Commission and the member states of the European Union. The aim is to reduce the incidence and mortality of malignant diseases while improving patient survival.

In Bulgaria, patients with oncological diseases experience delayed access to new medicinal therapies. This delay is due in part to the national regulatory framework and the process of including new medicinal products in the positive drug list or expanding the therapeutic indications of already reimbursed medicines. The delay in access to modern therapy for patients with prostate cancer in Bulgaria is substantial compared with many EU countries.

**Keywords:** prostate, prostate cancer, therapy, treatment, oncology

## ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином е злокачествено заболяване на простатната жлеза, което в повечето случаи засяга мъже на възраст над 50 години. Развитието на туморните клетки се дължи на промяна в клетъчния цикъл и липса на регулаторни механизми, като рискът от развитие на заболяването се увеличава с напредване на възрастта. Средната възраст на поставяне на диагнозата е 66 години, а 6 от 10 случая се диагностицират при мъже над 65-годишна възраст (1–3). Към момента това е вторият най-често срещан вид рак при мъжете от всички възрасти поради застаряването на населението и по-големия брой диагностицирани пациенти вследствие на повече прегледи, урологични изследвания и биопсии (4–7). През 2022 г. ракът на простата става второто най-разпространеното злокачествено заболяване при мъжете по света, което го превръща във водещ социален и икономически проблем (8).

През последните две десетилетия, лечението на онкологичните заболявания бележи сериозен успех. Много фактори повлияват положителните резултати по отношение на средната преживяемост без прогресия и средната обща преживяемост на пациентите. Ключова роля за това имат и новите терапевтични възможности, както и в частност лекарствената терапия (9). Достъпът до иновативна терапия е един от факторите, който влияе на постигането на оптимални терапевтични резултати. Забавянето на достъп до лечение води до негативни резултати по отношение на преживяемост (10).

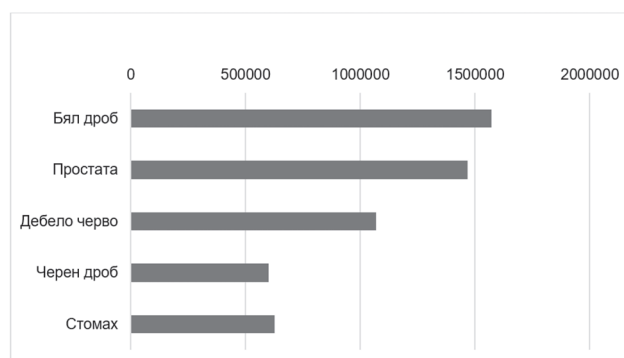
По данни на Globocan за 2022 г. средната 1-годишна болестност от простатен карцином е 8,6% от всички видове злокачествени заболявания. Простатният карцином е на първо място по отношение на болестност за 1 година и за 5 години (фиг. 1) (8).



Фиг. 1. Изчислена болестност на 1-ва и 5-а година при мъже

Източник: Адаптирано по Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int> Data version: Globocan 2022 (v. 1.1); последно посещение 08.02.2024.

По отношение на заболяемостта простатният карцином се нарежда на второ място след рака на белия дроб при мъжете, като се смята, че има над 1,4 млн. нови случаи на простатен карцином за 2022 г. в световен мащаб (фиг. 2) (8).



Фиг. 2. Изчислена заболяемост при мъже

Източник: Адаптирано по Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int> Data version: Globocan 2022 (version 1.1); последно посещение 08.02.2024

Липсата на национален раков регистър ограничава възможността за представянето на локални епидемиологични данни от България. По данни на Globocan за 2022 г. в България простатният карцином е на първо място по заболяемост от всички злокачествени заболявания при мъжете, с над 3000 нови случаи на година. Петгодишната болестност достига над 11 000 души, а смъртността е над 1300 мъже годишно, което поставя простатния карцином на трето място след рака на белия дроб и колоректалния карцином (8).

Напредъкът в лечението на онкологичните заболявания през последните десетилетия е значителен. Средната преживяемост на онкологично болните пациенти бележи съществен ръст. Американското дружество по онкология представя данни, които показват 33% понижение на смъртността от рак от 1991 г. до 2023 г. (11). По отношение на рака на простата данни от САЩ показват, че 5-годишната средна преживяемост вече достига до 97%, а относителната 5-годишна преживяемост е над 99%. В допълнение смъртността от простатен карцином бележи спад с 3–4% на година в периода 1994 – 2013 г. и по 0,6% на година до 2020 г. (11).

Европейската федерация на фармацевтичните индустрии и асоциации (EFPIA) е базирана в Брюксел търговска асоциация и лобистка организация. Тя е основана през 1978 г. и представлява фармацевтичната индустрия на територията на Европа. В EFPIA членуват 36 национални асоциации и 40 водещи фармацевтични компании. Те представлява

1900 европейски компании (12). Приоритетите на EFPIA включват ускоряване на регулаторните процеси на одобрение и реимбурсиране на нови лекарства. Инициативата за иновативни лекарства (IMI) е публично-частно партньорство, създадено от Европейската комисия и EFPIA (13).

Достъпът до иновативна лекарствена терапия зависи от здравната система във всяка отделна държава. В България Позитивният лекарствен списък се актуализира по предвидим график: веднъж годишно през януари. Въпреки предвидимостта на този процес липсата на необходима документация до декември на предходната година може да доведе до допълнително забавяне на достъпа до пазара с още 365 дни. Локалните регулации в България довеждат до допълнително забавяне в достъпа до терапия на пациентите. Съгласно Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина държавата регулира пределните цени на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, и цените на лекарствените продукти, включвани в Позитивния лекарствен списък и заплащани с публични средства в съответствие с най-ниските референтни цени в държави членки на ЕС. С Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (изм. и доп. ДВ, бр. 28 от 6 април 2021 г.) са определени 10 страни, към които България се реферира: Белгия, Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Румъния, Словакия, Словения и Франция. Т.е. необходима е регистрирана цена на даден лекарствен продукт в 5 от тези държави, за да може да получи реимбурсация в България. Също така трябва да бъде представен анализ за оценка на здравната технология (ОЗТ) (14).

Допълнително забавяне на достъпа на пациентите до лечение може да се наблюдава и при лекарствени продукти, предназначени за болнично приложение, поради необходимост от тръжна процедура на ниво лечебно заведение.

## ЦЕЛ

Целта на настоящето проучване е да оцени времето от разрешението за употреба до заплащането с публични средства на таргетна терапия за простатен карцином в България и да се сравни с други европейски държави.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведен е ретроспективен описателен анализ на достъпа до лекарствена терапия при простатен карцином в България. Включени са лекарствени

продукти с таргетен механизъм, одобрени за лечение на ПК: инхибитори на андрогенния рецептор/сигналния път (abiraterone acetate, enzalutamide, apalutamide, darolutamide). Анализът е по индикация (линия/стадий), когато данните позволяват. Периодът на наблюдение включва времето от първото разрешение за употреба до 1 юни 2025 г.

Източници на данни в анализа са публичните регистри на регулаторните органи (EMA, FDA) за датите на разрешенията за употреба, Позитивният лекарствен списък, публикувани доклади на EFPIA и др. Данните са извлечени ръчно от първични публични източници. Всяка критична дата (разрешение за употреба, включване в ПЛС/начало на реимбурсация) е верифицирана по поне два независими източника, когато е възможно (напр. протокол/решение на НСЦРЛП и текущия ПЛС). При несъответствия се приема най-ранната официално валидна дата, като се документира основанието. Времето до национална реимбурсация е дефинирано като дни от датата на разрешението за употреба по конкретна индикация до датата на включване/разширяване на показанията в ПЛС.

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Достъпът до иновативна терапия е ключов за постигане на по-добри резултати по отношение на лечението на заболяванията. Модерните онкологични лекарства подобряват преживяемостта, намаляват риска от прогресия на заболяването, водят до запазване или подобряване на качеството на живот. През последните години навлязоха нови възможности за лечение на простатен карцином, но времето от разрешението за употреба от американските и европейски регулатори (FDA - Food And Drug Administration и EMA - European Medicines Agency) е съществено, преди пациентите в България да имат достъп до тези иновативни лекарства.

Всяка година EFPIA прави анализ на достъпа до иновативна терапия в различните държави на територията на Европа (15,16). Един от показателите от съществена важност е времето от разрешението за употреба на лекарствените продукти до осигуряването на достъп на пациентите до тях чрез здравноосигурителните системи. Друг параметър, който бива проследяван, е делът на налични в дадена държава лекарствени терапии или индикации на различни лекарствени продукти спрямо всички одобрени от Европейската агенция по лекарствата (EMA).

Съществува неравенство в достъпа на пациентите в Европа до иновативни терапии, със значител-

ни разлики между страните в броя на лекарствените продукти, налични в даден момент, както и времето, необходимо за достигане до реимбурсация. Последният публикуван анализ на EFPIA, т.нар. Patient W.A.I.T., с данни за периода 2019–2022 г., показва, че средното време за реимбурсиране на иновативните лекарства в ЕС и страните от Европейското икономическо пространство е 531 дни. Освен това съществува неравенство по отношение на достъпа на пациентите от различните държави до модерни лекарства. Най-бързо реимбурсация получават лекарствата в Германия, със среден период на време на изчакване от 126 дни. В другия край на скалата е Турция - там пациентите чакат средно по 990 дни, за да получат достъп до модерно лечение (17).

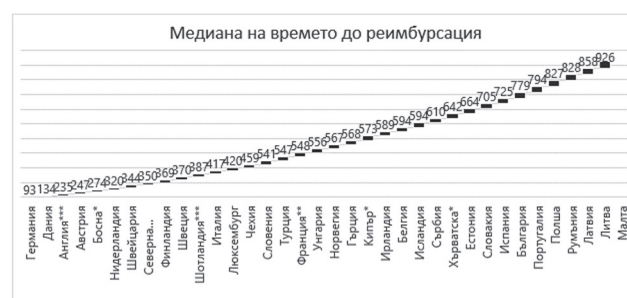
През последните четири години EFPIA документираща основните причини за неравенството в достъпа до терапия и открива 10 взаимосвързани фактора, които обясняват липса и забавяне (дефинирано като продължителност от време от разрешението за употреба от ЕМА до наличност на ниво държава членка) по отношение на наличността на иновативни лекарства. Основните фактори, повлияващи тези показатели, са свързани с регулаторната рамка и процесите по реимбурсиране на нови терапии и индикации в различните държави (15,18).

EFPIA отделя онкологията в отделна категория в доклада W.A.I.T. Данните за периода 2019–2022 г. показват голяма разлика както във времето необходимо за достигане до реимбурсация, така и в наличните терапии в различните европейски държави. Средното време за реимбурсация за Европейския съюз е 559 дни след одобрение от Европейската лекарствена агенция.

За да имат достъп до иновативна терапия, онкологично болните пациенти в България трябва да чакат средно 779 дни - това са 220 дни повече от средното време за ЕС, което ни нарежда на крайните места. След нас са Португалия, Полша, Румъния, Литва, Латвия и Малта. На челните места са Германия (93 дни). Българският пациент получава достъп до иновативна терапия почти 2 години след пациентите в Германия (фиг. 3).

Табл. 1 представя информация за датите на разрешение за употреба, издадено от ЕМА и FDA, включително разширяването на показанията на 4 лекарствени продукта за лечение на простатен карцином.

Abiraterone е първият лекарствен продукт от разгледаните, който е реимбурсиран в България. Въпреки че първата индикация - в комбинация с prednisone или prednisolone за лечение на метас-



Фиг. 3. Медиана на времето до реимбурсация на национално ниво (в дни) след централизираното разрешение за употреба.

Адаптирано от Efpia-patient-wait-indicator-2024 (15)

Средно за Европейския съюз: 559 дни (медиана) (Забележка: Малта не е включена в средната стойност за ЕС-27, т.к. не са подадени общо дати). В повечето страни наличността се равнява на предоставяне на достъп до списъка за реимбурсиране, с изключение на Дания, Финландия, Норвегия, Швеция, където някои болнични продукти не са обхванати от общата схема за реимбурсиране. \*Държавите със звездички не са попълнили пълен набор от данни и следователно наличността може да е непредставителна. \*\*За Франция времето до наличност (548 дни, n=20 подадени дати) включва продукти по системата Accès grésoce (n=5 подадени дати), за които процесът на договаряне на цените обикновено е по-дълъг. Ако се вземе предвид, че продуктите по системата Accès grésoce са директно налични (време до наличност = 0), средното време до наличност е 438 дни. \*\*\*В Обединеното кралство - схемата за ранен достъп до лекарства на MHRA осигурява достъп преди разрешение за пускане на пазара, но не е включена в този анализ и би намалила общия брой дни за малка подгрупа лекарства. В този анализ са използвани дати на MHRA за продуктите от 2021–2022 г. и дати на ЕМА за продуктите от 2019–2020 г. (15).

татичен резистентен на кастрация карцином на простатата при възрастни мъже, чието заболяване е прогресирало, или след docetaxel-базирана химиотерапия, е одобрена от ЕМА през 2012 г., периодът между разрешението за употреба и включването в ПЛС е най-кратък в сравнение с другите индикации. Наблюдава се все по-голямо забавяне на реимбурсацията при следващите индикации, които изтеглят продукта в по-ранните фази на лечение на простатен карцином (фиг. 4).

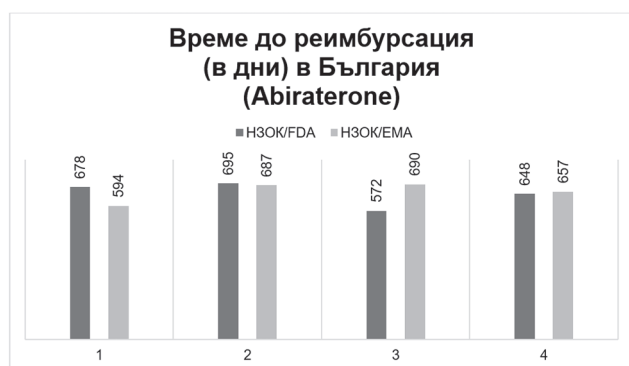
При Enzalutamide се наблюдава скъсяване на периода до реимбурсиране в България. Индикацията за лечение на високорисков неметастатичен резистентен на кастрация простатен карцином е включена в ПЛС едновременно с разширението на показанията от ЕМА. Причината е, че до края на 2018 г. НЗОК приемаше разширяването на индикациите на лекарствените продукти на базата на разрешението за употреба (фиг. 5).

Apalutamide е лекарственият продукт с най-дълъг период до включване в Позитивния лекарствен списък след разрешение за употреба издадено от ЕМА (фиг. 6).

Табл. 1. Данни за разрешението за употреба/реимбурсация от съответните регулаторни агенции на лекарствени продукти за лечение на простатен карцином

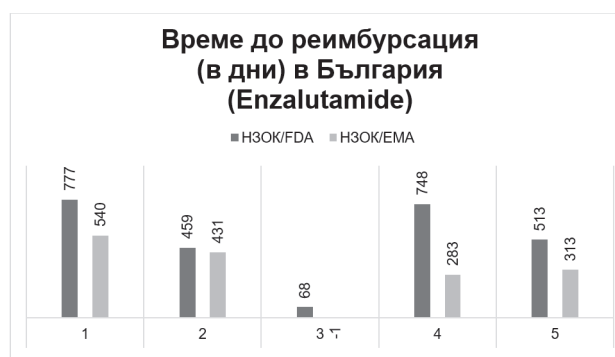
Индикация / Лекарствен продукт	Метастатичен резистентен на кастрация простатен карцином след предходно лечение с химиотерапия	Метастатичен резистентен на кастрация простатен карцином	Неметастатичен резистентен на кастрация простатен карцином	Метастатичен хормоночувствителен простатен карцином	Агенция
Abiraterone	28.4.2011	10.12.2012	неприложимо	7.2.2018	FDA
	21.7.2011	18.12.2012	неприложимо	12.10.2017	EMA
	6.3.2013	5.11.2014	неприложимо	2.9.2019	НЗОК
Enzalutamide	31.8.2012	25.9.2014	13.7.2018	16.12.2019	FDA
	25.4.2013	23.10.2014	20.9.2018	25.3.2021	EMA
	17.10.2014	28.12.2015	19.9.2018	2.1.2022	НЗОК
Apalutamide	неприложимо	неприложимо	14.2.2018	17.9.2019	FDA
	неприложимо	неприложимо	14.1.2019	29.1.2020	EMA
	неприложимо	неприложимо	1.1.2021	1.1.2022	НЗОК
Darolutamide	неприложимо	неприложимо	30.7.2019	5.8.2022	FDA
	неприложимо	неприложимо	30.3.2020	1.3.2023	EMA
	неприложимо	неприложимо	1.1.2022	1.1.2024	НЗОК

Заб.: Индикациите са обобщени за по-прегледно представяне



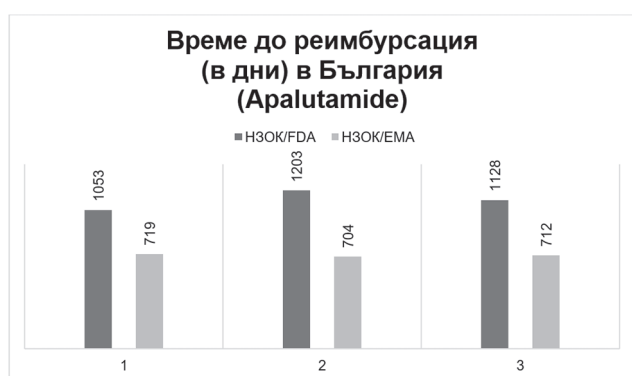
Фиг. 4. Време до реимбурсация (в дни) на различните индикации на Abiraterone в България след одобрение от FDA и ЕМА. Индикации според кратката характеристика на продукта

1. В комбинация с prednisone или prednisolone е показан за: лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата при възрастни мъже, чието заболяване е прогресирало, или след docetaxel-базирана химиотерапия.
2. В комбинация с prednisone или prednisolone е показан за: лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата при възрастни мъже, които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген депривационна терапия, при които все още няма клинични показания за химиотерапия.
3. В комбинация с prednisone или prednisolone е показан за: лечение на новодиагностициран високорисков метастатичен чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже в комбинация с андроген-депривационна терапия.
4. Средно време за реимбурсация.



Фиг. 5. Време до реимбурсация на различните индикации на Enzalutamide в България след одобрение от FDA и ЕМА. Индикации според кратката характеристика на продукта

1. За лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с docetaxel.
2. За лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC), които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген-депривационна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия.
3. За лечение на възрастни мъже с високорисков, неметастизиран, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC).
4. В комбинация с андроген депривационна терапия за лечение на възрастни мъже с метастазирал, хормон-чувствителен рак на простатата (mHSPC).
5. Средно време за реимбурсация.

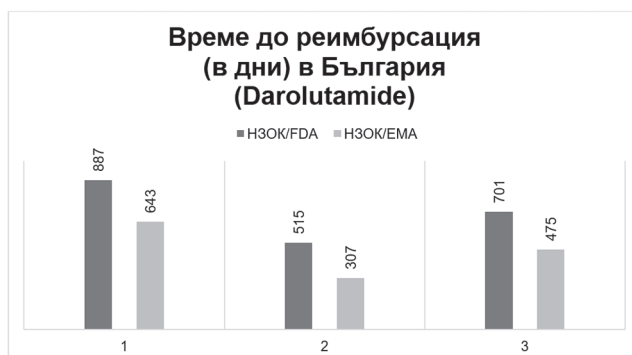


Фиг. 6. Време до реимбурсация на различните индикации на Apalutamide в България след одобрение от FDA и ЕМА.

Индикации според кратката характеристика на продукта

1. За лечение на метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (pmCRPC) при възрастни мъже с висок риск от развитие на метастатична болест.
2. За лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия.
3. Средно време за реимбурсация.

Наблюдава се известно скъсяване на периода до реимбурсация при Darolutamide (фиг. 7).



Фиг. 7. Време до реимбурсация на различните индикации на Darolutamide в България след одобрение от FDA и ЕМА.

Индикации според кратката характеристики на продукта

1. За лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (pmCRPC), които са с висок риск от развитие на метастатично заболяване.
2. Метастатичен хормоночувствителен карцином на простатата (mHSPC) в комбинация с docetaxel и андроген-депривационна терапия.
3. Средно време за реимбурсация.

Подобни разлики между държавите са докладвани и в други терапевтични области. Според EFPIA държавите от Централна и Източна Европа отделят средно 2,5 пъти по-малко средства за онкологични лекарства на новодиагностициран случай в сравнение със Западна Европа. Това съответства на по-ниска наличност на иновативни продукти (37–86% спрямо 91–100% в Западна Европа). Няколко

са ключовите фактори за това - актуализацията на Позитивния лекарствен списък веднъж годишно, изискването за наличие на цена в минимум 5 от 10 държави, продължителните тръжни процедури и липсата на механизми за ранен достъп (19,20).

Забавянето в достъпа до съвременни терапии има директно отражение върху прогнозата и качеството на живот на пациентите с простатен карцином. Данни от международни проучвания показват, че по-бързият достъп до нови хормонални агенти удължава общата преживяемост и намалява риска от усложнения, изискващи хоспитализация (21,22). Подобни разлики между държавите са докладвани и в други терапевтични области. Според EFPIA държавите от Централна и Източна Европа отделят средно 2,5 пъти по-малко средства за онкологични лекарства на новодиагностициран случай в сравнение със Западна Европа. Това съответства на по-ниска наличност на иновативни продукти (37–86% спрямо 91–100% в Западна Европа) (23).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достъпът до иновации в медицината води до добри резултати по отношение на съществени показатели. Основен измерител за преживяемостта е т.нар. 5-годишна преживяемост, която показва процента пациенти с дадено заболяване, които са живи на 5-ата година от поставяне на диагнозата. За простатния карцином в развитите страни тя е достигнала почти 100%. В САЩ още през 2018 г. 5-годишна средна преживяемост достига 98% (24).

По-ранният достъп до модерно лечение, подобряване на скрининговите програми и повишаването на осведомеността на пациентите могат да доведат до по-добри резултати по отношение на лечението на много заболявания.

В последните години, с малки изключения, не се наблюдава скъсяване на периода между разрешението за одобрение от страна на ЕМА и позитивното становище за реимбурсация от страна на НЗОК. За да достигна модерна терапия до пациентите по-рано, са необходими промени в регулаторната среда и изискванията на НЗОК.

**Финансиране:** Това изследване е финансирано от Европейския съюз - *NextGenerationEU*, чрез Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, проект № BG-RRP-2.004-0003-C01

## ЛИТЕРАТУРА

1. Feher JM, Nagy A, Flasko T. Epidemiology of prostate cancer. *Magy Urol.* 1994;6(3):229–32.
2. Mottet N, Bergh RCNVD, Vice-chair PC, Santis MD, Gillessen S, Govorov A, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guias Europeas. *Eur Assoc Urol* 2018. 2018;1–145.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424.
4. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38–52.
5. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019 Apr 1;6(2):129–36.
6. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015 May;26(5):848–64.
7. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(18):1901–13.
8. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
9. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, Boffetta P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2020 Sept;29(5):367–81.
10. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay : systematic review and. 2020;
11. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17–48.
12. EFPIA [Internet]. [cited 2025 Aug 10]. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Available from: <https://www.efpia.eu/about-us/who-we-are/>
13. IMI. The Innovative Medicines Initiative (IMI) Research Agenda: Creating Biomedical R&D Leadership for Europe to Benefit the Patients and Society Revision 11 (2011).
14. Nikolova A, Grigorov E, Getov I, Salchev P. Study and analysis of the awareness of the health technology assessment process in Bulgaria. *Bulg J Public Health.* 2019 Apr 1;11(2):37–50.
15. Summary E. The root causes of unavailability of innovative medicines and delay in access : Shortening the wait. 2024;(June):1–41.
16. Todd I, Faust R, Herrero-Martinez E, Hussain N, Kawinski A, Lennard A, et al. Dynamic Regulatory Assessment: Unpacking the Process Reveals Readiness to Pilot for Europe—An EFPIA View. *Clin Ther.* 2023;45(11):1142–7.
17. Newton M, Stoddart K, Travaglio M, Trocin P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024 Survey.
18. June P. Indicator 2023 Survey This year ' s Patients W. A. I. T. indicator covers 36 countries and Indicators measure availability , limited availability and time to local authorisation dates. 2024;(June).
19. Kawalec P, Tesar T, Vostalova L, Draganic P, Manova M, Savova A, et al. Pharmaceutical Regulation in Central and Eastern European Countries: A Current Review. *Front Pharmacol.* 2017 Dec 18;8:892.
20. Thanimalai S, Choon WY, Lee KKC. Stakeholder views of managed entry agreements: A literature review of national studies. *Health Policy OPEN.* 2021 Dec;2:100032.
21. Schultz NM, Flanders SC, Wilson S, Brown BA, Song Y, Yang H, et al. Treatment Duration, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide or Abiraterone Acetate: A Retrospective Claims Analysis. *Adv Ther.* 2018 Oct 1;35(10):1639–55.
22. Francini E, Gray KP, Shaw GK, Evan CP, Hamid AA, Perry CE, et al. Impact of New Systemic Therapies on Overall Survival of Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer in a Hospital-based Registry. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Sept;22(3):420–7.
23. Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J, Popescu R, Pirker R, Čufer T, et al. Expenditures on Oncology Drugs and Cancer Mortality-to-Incidence Ratio in Central and Eastern Europe. *The Oncologist.* 2019;24(1):e30–7.
24. ASCO. January. 2019. Prostate Cancer: Statistics | Cancer.Net.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Константин Иванов  
Факултет по фармация  
ул. „Св. Климент Охридски“ 1  
Плевен, 5800  
e-mail: konstantinworkmail@gmail.com

ORCID: 0009-0007-4655-7989