

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВЕТИ КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА „ФИЗИКОХИМИЯ“
УЧЕБНО-НАУЧНА ЛАБОРАТОРИЯ „СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ“

МАГ. ФАРМАЦЕВТ ЕМАНУИЛ ПЛАМЕНОВ ЙОРДАНОВ

**РЕТРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА
УПОТРЕБА, НАЛИЧНОСТТА И ДОСТЪПНОСТТА НА
БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ
МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА В БЪЛГАРИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по фармация“
Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.3 Фармация
Научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и
фармацията“

Научен ръководител
проф. д-р Емил Христов, дф

СОФИЯ
2023

Дисертационният труд съдържа 129 страници и е онагледен с 15 таблици, 48 фигури и едно приложение. Използваната литература включва 126 източници.

Дисертантът е докторант редовна форма на обучение към УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Научно жури - Заповед на Ректора на СУ „Свети Климент Охридски“ № РД-38-116/08.02.2023 г.

1. Проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2. Доц. Калина Гочева Андреевска, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

3. Проф. Илко Николаев Гетов, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

4. Проф. Деница Богомилова Момекова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

5. Проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дмн – Медицински университет-София

Резервни членове

1.Проф. Галя Костова Маджарова, дх - Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2.Проф. Валентина Боянова Петкова – Димитрова, дфн – Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

Технически сътрудник: Анелия Живкова Алексиева – Инспектор учебна дейност, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на2023 г. от часа в зала 501 на Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Съдържание:

I.	ВЪВЕДЕНИЕ	7
II.	ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	11
III.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	12
IV.	АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА	15
V.	ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	44
VI.	ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	46
VII.	ПРИНОСИ	48
VIII.	НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	50

Използвани съкращения

Съкращения на кирилица:	
АБВ	Анализ на бюджетно въздействие
БК	Болест на крон
БЛП	Биологичен лекарствен продукт
БПАРЛ	Болестопроменящи антиревматични лекарства
БПЛП	Биоподобен лекарствен продукт
ГИТ	Гастроинтестинален тракт
ДБЕ	Двойно-балонната ентероскопия
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
КДН	Комплексно диспансерно (амбулаторно) наблюдение
КС	Кортикостероиди
КТ	Компютърна томография
КХП	Кратка характеристика на продукта
ЛП	Лекарствен продукт
МЗ	Министерство на Здравеопазването
МКРК	Метастазиран карцином на дебелото черво или ректума
МР	Магнитно-резонансна ентéroграфия
МРМЖ	Метастазиран рак на млечната жлеза
МРТ	Магнитно-резонансна томография
НДКРБД	Недребноклетъчен рак на белия дроб
НЗОК	Национална здравно-осигурителна каса
НЛР	Нежелани лекарствени реакции
НСПВЛ	Нестероидни противовъзпалителни лекарства
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
НХЛ	Неходжкинов лимфом
ОЗТ	Оценка на здравните технологии
ПЛС	Позитивен лекарствен списък
РА	Ревматоиден артрит
РУ	Разрешение за употреба
СЗО	Световна здравна организация
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
УК	Улцерозен колит

ФИП	Фармакоикономически проучвания	
ХВЗЧ	Хронични възпалителни заболявания на червото	
ХЛЛ	Хронична лимфоцитна левкемия	
Съкращения на латиница:		
АСРАs	Anti-citrullinated protein antibodies	Анти-цитрулинирани пептидни антитела
ACR	American College of Rheumatology	Американски колеж по ревматология
axSpA	Axial spondyloarthritis	Аксиален спондилоартрит
bDMARD	Biologic disease-modifying antirheumatic drugs	Биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства
CADREAC	Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries	Споразумение за сътрудничество между регулаторните органи по лекарствата в страните от Централна и Източна Европа
C-AxSpAnd	Multicenter Study Evaluating Certolizumab Pegol Compared to Placebo in Subjects With axSpA Without X-ray Evidence of Axial Spondyloarthritis	Многоцентрово проучване за оценка на Certolizumab Pegol в сравнение с плацебо при лица с axSpA без рентгенови данни за аксиален спондилоартрит
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина
CRIB	Clinical Risk Index for Babies	Клиничен рисков индекс за бебета
CRP	C-Reactive Protein	С - реактивен протеин
csDMARD	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	Конвенционални синтетични модифициращи болестта антиревматични лекарства
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	Модифициращи болестта антиревматични лекарства
EC	European Commission	Европейска комисия
EMA	European Medicines Agency	Европейска агенция по лекарствата
EULAR	European League Against Rheumatism	Европейска лига срещу ревматизъм
FDA	Food and Drug Administration	Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ
IBD	Inflammatory Bowel Disease	Възпалителни чревни заболявания
IgG	Immunoglobulin G	Имуноглобулин G
IM	Intramuscular	Интрамускулно
INN	International Nonproprietary Name	Международно непатентно наименование
M05.0	Felty syndrome	Синдром на Felty
M05.1	Rheumatoid lung disease	Ревматоидна болест със засягане на белия

		дроб
M05.3	Rheumatoid arthritis with involvement of other organs and systems	Ревматоиден артрит със засягане на други органи и системи
M05.8	Other seropositive rheumatoid arthritis	Други серопозитивни ревматоидни артрити
M08.1	Juvenile ankylosing spondylitis	Юношески анкилозиращ спондилит
M08.2	Juvenile arthritis with systemic onset	Юношески артрит със системно начало
M08.3	Juvenile polyarthritis (seronegative)	Юношески полиартрит (серонегативен)
M08.4	Pauciarticular juvenile arthritis	Юношески пауциартикуларен артрит
MA	Moving average	Плъзяща (плъзгаща се) средна стойност
mAbs	Monoclonal antibodies	Моноклонални антитела
nCADREAC	New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries	Ново споразумение за сътрудничество между регулаторните органи по лекарствата в страните от Централна и Източна Европа
NYHA III-IV	New York Heart Association	Класификационна система на Нюйоркската кардиологична асоциация
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	Ръководство за предпочитани елементи за докладване на систематични прегледи и мета-анализи
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews	Международен регистър за систематични обзори
RF	Rheumatoid Factor	Ревматоиден фактор
sDMARD	Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	Синтетични модифициращи болестта антиревматични лекарства
TNF-a	Tumor necrosis factor-alpha	Тумор некротизиращ фактор алфа
tsDMARD	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	Таргетни синтетични модифициращи болестта антиревматични лекарства
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization	Европейска асоциация за Крон и колит
CMV	Cytomegalovirus	Цитомегаловирус

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Биологичните лекарствени продукти (БЛП), съдържащи моноклонални антитела навлизат масово в различни терапевтични области на реалната клинична медицина като ревматология, онкология, гастроентерология и други. Навлизането на пазара на БЛП поставя пред заинтересованите страни – пациенти, лекари, финансиращите публични институции поредица от сложни научно-регулаторни, клинично-терапевтични и научно-практически въпроси. БЛП от една страна представляват нови терапевтични алтернативи, което е основано на техните фармакодинамични свойства и качествен състав, от друга страна тези ЛП от фармакоикономическа гледна точка представляват сериозно предизвикателство за здравните системи, тъй като разходите за биологични терапии са в пъти по-високи в сравнение с конвенционалните лекарствени продукти. Директива 2001/83/ЕС определя, че БЛП е лекарствен продукт, чието активно вещество е биологично вещество. Биологично е всяко вещество, което е произведено от или екстрахирано от биологичен източник, като микроорганизми, органи или тъкани от растителен или животински произход, клетки или биологични течности (вкл. кръв или плазма) с човешки или животински произход, биотехнологични клетъчни конструктори (клетъчни субстрати, независимо дали те са рекомбинантни или не, включително първични клетки), и за характеризирани и детерминирани на тяхното качество е необходима комбинация от физични, химични и биологични изпитвания. БЛП, произведени чрез рекомбинантна ДНК технология се разделят на 3 основни групи: Вещества, които са идентични (подобни) на собствени ключови сигнални протеини, като: еритропоетин; хормон на растежа; биосинтетичен човешки инсулин и неговите аналози; Моноклонални антитела (mAbs); Рецепторни конструктори (fusion proteins), на базата на естествено срещащ се рецептор, свързан към структурата на имуноглобулин.

Биологичните лекарствени продукти се разрешават за употреба (РУ) по Централизирана процедура от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) по реда на Регламент (ЕС) No 726/2004 на Европейският парламент и на Съвета.

Биоподобните лекарствени продукти (БПЛП) по своята същност са биологични лекарства, които имат много голямо сходство с други вече одобрени в ЕС биологични лекарствени продукти - т.нар. „референтни биологични лекарствени продукти“. “Подобният биологичен” лекарствен продукт и “референтният” лекарствен продукт се очаква да имат еднакъв профил на безопасност и ефикасност и се използват за лечение при едни и същи условия. Основна цел на Европейската регулаторна рамка е да се определи подобие на даден биологичен продукт отнесено към референтен биологичен лекарствен продукт. Биоподобните лекарствени продукти също са обект на Централизирана процедура по реда на Регламент (ЕС) No 726/2004. Одобрените от ЕМА биоподобни лекарствени продукти следва да са също толкова безопасни и ефективни колкото и референтите им. Ако едно биоподобно лекарство е с доказано сходство с даден референтен лекарствен продукт и има сравними безопасност и ефикасност по отношение на едно терапевтично показание, данните за безопасността и ефикасността могат да бъдат екстраполирани за всички други показания, които вече са одобрени за референтният лекарствен продукт. Екстраполирането трябва да бъде подкрепено от всички научни доказателства, получени по време предклинични и/или клинични изпитвания. Съгласно чл.10 от Директивата, биоподобен

лекарствен продукт не се допуска на пазара на ЕС до изтичане на 10 години след първоначалното разрешение за употреба на референтния продукт. Десетгодишният период се означава като период на „изключителна защита на данните“ (data exclusivity). Периодите на „data exclusivity“ на референтните БЛП са в процес на изтичане и на пазара вече има налични БПЛП. Очаква се делът на БПЛБ постепенно да се увеличава и да доведе до намаляване на разходите за осигуряване на лекарствени продукти и увеличаване на достъпа на пациентите до биологично лечение.

Цел на националните лекарствени политики на държавите-членки на ЕС е на пазара да бъдат пускани качествени, безопасни и ефикасни биоподобни лекарства, осигуряване на наличност и достъпност на тези лекарства и стимулиране на рационална лекарствена употреба.

В съответствие със Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), на пазара могат да бъдат пускани лекарствени продукти само след като са получили разрешение за употреба по съответния ред и имат регистрация на цена. Т.е. един лекарствен продукт може да бъде дефиниран като наличен само, ако е разрешен за употреба и има регистрирана цена. Същият лекарствен продукт се дефинира като достъпен, ако е наличен и е включен в системата за реимбурсиране от публичния фонд.

Рационалната лекарствена употреба изисква пациентите да получават лекарствени продукти, подходящи за техните клинични нужди в дози, които отговарят на техните индивидуални потребности за достатъчен период от време и при възможно най-ниска цена за тях и тяхната общност.

Въпреки големият брой органи и институции ангажирани в изготвянето и установяването на Национална лекарствена политика, въвеждането в политиките по ценообразуване и реимбурсиране на нормите на икономиката на здравеопазването, в частност фармакоикономическите проучвания (ФИП) и оценката на здравните технологии (ОЗТ), все още не се откриват публикувани в научната литература значими представителни за страната проучвания за оценка на наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти (БПЛП), съдържащи моноклонални антители в клиничната практика в България.

Решенията за „заменяемост/взаимозаменяемост/превключване“ на биологичните и биоподобните лекарствени продукти не са част от процедурите по разрешаване за употреба. Такива решения са отговорност на националните компетентни органи (Министерство на здравеопазването, здравно-осигурителна каса, научни дружества и др.) и са извън компетентността на ЕМА. Държавите-членки на ЕС имат достъп до научната оценка, извършена от Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (СНМР) и всички подадени данни, за да обосноват своите решения. Лекарствената взаимозаменяемост е възможна и допустима – налице са еднакви терапевтични показания, една и съща лекарствена форма, едно и също количество активно вещество, еднакъв дозов режим и един и същи път на въвеждане на лекарството. Лекарствената взаимозаменяемост е приемлива, както по отношение на качеството на подобните биологични лекарства, също така и поради наличието на не по-малка безопасност и ефикасност. Не винаги обаче, решенията от такъв характер се основават на научни критерии, а по-скоро зависят от финансови, икономически и психо-социални фактори.

В настоящият дисертационен труд ще изследваме наличността и достъпността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, чрез ретроспективно проучване на лекарствената употреба.

Ще оценим достъпността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, като изчислим и анализираме разходите за лекарствени терапии с този вид продукти чрез измерване на абсолютни и относителни пазарни дялове и бюджетни параметри на макроравнище за лекарствена използваемост.

Ще оценим наличието на критерии за рационална лекарствена употреба чрез измерване на лекарствената използваемост на биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела използвани за лечение на социално-значимите заболявания - Ревматоиден артрит (РА) и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит (УК), болест на Крон (БК) и недиференциран колит).

Ще изготвим сравнителен количествен и качествен анализ на лекарствената употреба и използваемост между биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела при лечението на социално-значимите заболявания - Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит).

Избрахме и формулирахме темата на дисертационния труд така, защото:

- 1. Навлизането в клиничната практика на биологичните терапии повдига поредица от сложни регулаторни въпроси, както и значителни опасения от фармакоикономическа гледна точка, тъй като разходите за биологични терапии са драстично по-високи в сравнение с конвенционалните лекарства.**
- 2. Налице е категорична подобност на качеството, безопасността и ефикасността между биоподобния и референтния лекарствени продукти и навлизането на биоподобни ЛП би трябвало да намали доходността на биологичните ЛП и да намали разходите за пациентите и здравните системи.**
- 3. Решенията за „заменяемост/взаимозаменяемост/превключване” на биологичните и биоподобните лекарства не са част от процедурите по разрешаване за употреба. Такива решения са отговорност на националните компетентни органи (в нашия случай - Министерство на здравеопазването, Национална здравно-осигурителна каса, Изпълнителна агенция по лекарствата, Експертни съвети към МЗ, Научни дружества и др.) и са извън компетентността на ЕМА.**
- 4. Лекарствената взаимозаменяемост е възможна и допустима – налице са еднакви терапевтични показания, една и съща лекарствена форма, едно и също количество активно вещество, еднакъв дозов режим и един и същи път на въвеждане на лекарството, както по отношение на качеството на биоподобните лекарствени продукти, така също и поради наличието на не по-малка безопасност и ефикасност. Не винаги обаче, решенията от такъв характер се основават на**

научни критерии, а по-скоро зависят от финансови, икономически и психосоциални фактори.

5. Няма данни такъв вид проучвания да са провеждани в България.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

2.1. ЦЕЛИ:

1. Да определим лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България на макро-равнище.
2. Да определим лекарствената употреба на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България в конкретни терапевтични области – ревматология и гастроентерология чрез анализ на лекарствената използваемост на две основни социално-значими заболявания - Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит).

2.2. ЗАДАЧИ:

Задачи свързани с изпълнението на цел № 1:

1. Да определим наличността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, като оценим регистрационния им статус.
2. Да определим наличността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, като оценим наличието на регистрирани цени на разрешените за употреба биоподобни лекарствени продукти в България.
3. Да определим достъпността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, като оценим включването им в системите за реимбурсиране.
4. Да оценим достъпността на биоподобните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България, като изчислим и анализираме разходите за лекарствени терапии с този вид лекарствени продукти чрез измерване на абсолютни и относителни пазарни дялове и бюджетни параметри на макроравнище за лекарствена използваемост.

Задачи свързани с изпълнението на цел № 2:

1. Да проведем сравнителен количествен и качествен анализ на лекарствената употреба и използваемост между биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела при лечението на Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания.
2. Да оценим степента на познание и готовността на специалистите да предписват биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИАЛИ

3.1.1. Материали по Задача № 1

За да идентифицираме всички биоподобни лекарствени продукти използвахме търсачката на EMA Search medicines със следните ключови думи: „Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies“.

За да проведем ретроспективно обсервационно проучване на данни от публичните регистри на ЕМА, Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти и Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) в България за периода 2015 - 2019 г. използвахме като източник на информация Кратките характеристики на разрешените за употреба биологични и биоподобни лекарствени продукти, така както са публикувани на интернет страницата на ЕМА и Европейската комисия, раздел “ Обществено здраве - Регистър на лекарствените продукти ” – към 21.02.2021 г.. За целите на сравнителния анализ използвахме разделите от КХП: 4.1 Терапевтични показания и 5.1 Фармакодинамични свойства.

3.1.2. Материали по Задача № 2

За да оценим процеса на включване в системите за реимбурсиране на биоподобните лекарствени продукти използвахме като източник на информация Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти.

3.1.3. Материали по Задача № 3

От публичните регистри на Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) определихме кои БПЛП, съдържащи моноклонални антитела имат регистрирана цена в България и/или са включени Позитивния лекарствен списък.

3.1.4. Материали по Задача № 4

От регистрите на НЗОК определихме разходите за лекарствени терапии с БПЛП, съдържащи моноклонални антитела и включени в системата за реимбурсиране от НЗОК.

3.1.5. Материали по Задача № 5

За да изчислим и анализираме разходите за лекарствени терапии с биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела за лечение на Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит), използвахме официално представени данни от НЗОК, изискани чрез официално Заявление за достъп до обществена информация.

3.1.6. Материали по Задача № 6

За да оценим степента на познание и готовността на специалистите да предписват биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България, проведехме анкетно проучване сред медицински специалисти по Ревматология и Гастроентерология.

3.2. МЕТОДИ

3.2.1. Методи по задача № 1

За оценка на информацията в кратките характеристики на биоподобните лекарствени продукти използвахме метода на Кабинетно проучване (Desk research). Основна цел на проучването бе да изградим основа за последващ етап от емпиричното ни изследване като ни даде най-обща информация за лекарствените продукти, предмет на нашето изследване.

3.2.2. Методи по задача № 2.

За да вникнем обстойно в комплицирания процес на ценообразуване и включване в системите за реимбурсиране на биоподобните лекарствени продукти описани в текстовете на Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, повторно използвахме метода на Кабинетно проучване (Desk research).

3.2.3. Методи по задача № 3.

Използвайки количествен метод за вторичен анализ на данни събрахме първични количествени данни и прецизирахме кои БПЛП, съдържащи моноклонални антитела имат регистрирана цена в България и/или са включени Позитивния лекарствен списък.

3.2.4. Методи по задача № 4.

За изчисляване на разходите за лекарствени терапии с БПЛП, съдържащи моноклонални антитела и включени в системата за реимбурсиране от НЗОК чрез метода за вторичен анализ на данни събрахме частично обработени данни от регистрите на НЗОК и определихме разходите за лекарствени терапии с БПЛП, съдържащи моноклонални антитела.

3.2.5. Методи по задача № 5.

Чрез официално Заявление за достъп до обществена информация изискахме достъп до пълен набор от данни от НЗОК. Използвахме общ метод за извършване на финансов анализ на разходите за лекарствени терапии с биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела използвани за лечение

на Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит).

3.2.6. Методи по задача № 6.

За да оценим степента на познание и приемственост на специалистите предписващи биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България използвахме анкетен метод под форма на писмено разпитване (анкетна карта). Използвахме два основни подхода при провеждане на анкетното проучване – лично разпитване, чрез пряка групова анкета и лично задочно разпитване чрез пряка анкета по електронна поща.

Пряката групова анкета бе проведена сред водещи специалисти по Ревматология на Втори интердисциплина ревматологичен форум, организиран от Българското медицинско дружество по остеопороза и остеоартроза. Анкетираните специалисти попълваха раздадения им от анкетъора въпросник лично и едновременно в група. Бе осъществен пряк контакт с анкетъора. Попълнените въпросници се събират по подходящ начин (в пликове), гарантиращи анонимност на анкетираните.

Пряката анкета по електронна поща представлява форма на лично задочно разпитване, при която изследваното лице собственооръчно попълва анкетната карта, но тя достига до него и се връща обратно до изследователя по електронна поща (онлайн). Анкетата разпространихме сред специалисти по Ревматологи и Гастроентерология.

IV. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА

4.1. Резултати по Задача № 1

В съответствие със Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), на пазара могат да бъдат пускани лекарствени продукти само след като са получили разрешение за употреба по съответния ред и имат регистрация на цена. Т.е. един лекарствен продукт може да бъде дефиниран като наличен само, ако е разрешен за употреба и има регистрирана цена. Същият лекарствен продукт се дефинира като достъпен, ако е наличен и е включен в системата за реимбурсиране от публичния фонд.

Към 31 Декември 2019 ЕМА е издала разрешения за употреба на 67 биоподобни лекарствени продукти, като от тях 14 продукта съдържат моноклонални антитела. Делът на БПЛП, съдържащи моноклонални антитела е 1/5 от общия брой или 20,89%. Одобрените БПЛП се разпределят в 6 INN - Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab и Trastuzumab emtansine. В табличен вид представяме сравнителен анализ и разпределение на референтните и биоподобните продукти по INN и периоди на разрешаване за употреба (Таблица 1).

Таблица 1. Биоподобни лекарствени продукти разрешени за употреба в ЕС и налични в България

INN	Reference medicinal product	Date of Marketing Authorization	Biosimilar medicinal product	Date of Marketing Authorization
Adalimumab	Humira		Amgevita	24.03.2017
		10.09.2003	Hyrimoz	30.07.2018
			Hulio	19.10.2018
Infliximab	Remicade	10.09.2003	Inflectra	12.09.2013
			Remsima	12.09.2013
			Zessly	23.05.2018
Rituximab	MabThera	03.06.1998	Rixathon	19.06.2017
			Truxima	22.02.2017
Bevacizumab	Avastin	12.01.2005	Zirabev	14.02.2019
			Mvasi	15.01.2018
Trastuzumab	Herceptin	04.09.2000	Herzuma	13.02.2018
			Kanjinti	18.05.2018
			Ogivri	14.12.2018
			Trazimera	30.07.2018
Trastuzumab emtansine	Kadcyla	19.11.2013	x	x

Периодите на пускане на пазара на първите БПЛП в масовия случай са в диапазон 15 и повече години от датата на разрешаване за употреба на референтния БЛП. Първото моноклонално анти тяло Rituximab е разрешено за употреба 1998 г., докато първият БПЛП с INN Rituximab се появява едва през 2017 г.

Подобна е и времевата дистанция при INN Adalimumab – БПЛП със същия INN е пуснат на пазара на ЕС 14 години след референта. Единствените биоподобни ЛП получили разрешение за употреба непосредствено след изтичане на периода на изключителна защита на данните са продуктите с INN Infliximab – точно 10 години.

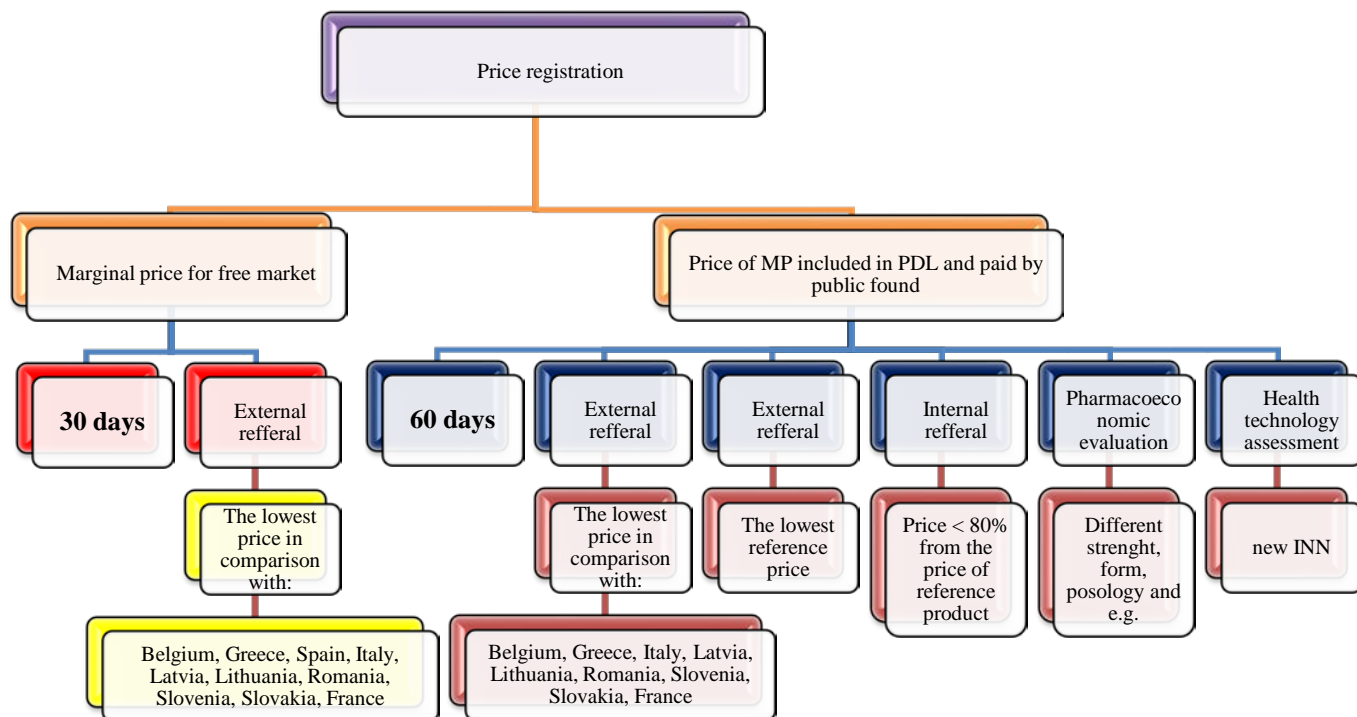
4.2. Резултати по Задача № 2

В теоретичен аспект, всички лекарствени продукти – референтни и биоподобни, веднъж разрешени за употреба би могло да се считат за налични на пазара в България от датата на тяхното разрешаване.

На практика това не е така, защото ЗЛПХМ, респективно Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, въвежда задължително условие, че един „лекарствен продукт може да се продава на територията на страната само след влизането в сила на решение за утвърждаване на цена/пределна цена или регистриране на цена, издадено от НСЦРЛП“. При неспазване на това условие законът предвижда административни наказания.

Ценообразуването е свободна воля на Притежателите на разрешения за употреба. В зависимост от вида на предписването на лекарствените продукти – с лекарско или без лекарско предписание, се следват различни по вид и продължителност процедури. От съществено значение е и видът продукт – референтен или биоподобен.

Всички биоподобни ЛП са по лекарско предписание и могат да изберат два пътя за образуване на цена: регистриране на пределна цена за свободен пазар (пряко плащане от пациента без реимбурсиране от НЗОК) или цена на лекарствен продукт, включван в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащан с публични средства (Министерство на здравеопазването (МЗ) или НЗОК). На фигура 1 представяме процеса на ценообразуване на БПЛП.



Фигура 1. Диаграма на процедури и условия за регистрация на цена на биоподобни лекарствени продукти

От представената диаграма е видно, че процедурите за регистриране на цена на БЛП са едни от най-кратките в държавите-членки на ЕС – съответно 30 или 60 дни. За сравнение Директива 89/105 определя срокове от съответно 90 или 180 дни, за регистрация на цена или регистриране на цена и включване в системите за реимбурсиране. Към сроковете от 30 или 60 дни трябва да добавим 14 дни за влизане в сила на административните решения и още 30 дни за влизане в системата за ефективно реимбурсиране, в случаите на регистрация на цена на лекарствен продукт, включван в ПЛС и заплащан с публични средства. Максималната продължителност на периодите за регистрация на цена за свободен пазар е 44 дни, а за регистрация на цена на лекарствен продукт, включван в ПЛС и заплащан с публични средства е 104 дни.

Определихме в какви периоди след разрешаване за употреба референтните биологични лекарствени продукти и техните биоподобни лекарствени продукти стават налични за българските пациенти, т.е. изпълнени са двете кумулативни условия – наличие на РУ и регистрирана цена. Цените на БЛП и БЛПП, както и цената на един терапевтичен курс, значително надвишават средните доходи на българските граждани, поради което този вид продукти се считат за достъпни едва, след тяхното включване в системата за реимбурсиране.

4.3. Резултати по Задача № 3

При преглед на регистрите на НСЦР се установява, че всички БЛП и БПЛП се включват в системата за реимбурсиране. Нито един БЛП или БПЛП не е регистрирал цена само за свободен пазар в България. Данните са представени в таблица 2.

Таблица 2. Периоди на включване на БЛП и БПЛП в системата на Позитивния лекарствен списък в България и достъп до ефективно реимбурсиране

MA of reference biological product	PDL inclusion	Biosimilar	MA of biosimilar	PDL inclusion
Humira (INN Adalimumab) 10.09.2003	12.02.2009	Amgevita	24.03.2017	22.10.2018
		Hyrimoz	30.07.2018	18.03.2019
		Hulio	19.10.2018	22.03.2019
Remicade (INN Infliximab) 10.09.2003	20.04.2019	Inflectra	12.09.2013	28.11.2013
		Remsima	12.09.2013	12.12.2013
		Zessly	23.05.2018	12.04.2019
MabThera (INN Rituximab) 03.06.1998	13.02.2009	Rixathon	19.06.2017	01.11.2018
		Truxima	22.02.2017	04.01.2019
Avastin (INN Bevacizumab) 12.01.2005	02.03.2009	Zirabev	14.02.2019	x
		Mvasi	15.01.2018	x
Herceptin (INN Trastuzumab) 04.09.2000	02.03.2009	Herzuma	13.02.2018	27.10.2018
		Kanjinti	18.05.2018	02.08.2018
		Ogivri	14.12.2018	02.04.2019
		Trazimera	30.07.2018	02.04.2019
Kadcyla (Trastuzumab emtansine) 19.11.2013	10.11.2015	x	x	x

Резултатите показват, че референтните БЛП са включвани в системата за реимбурсиране относително късно в сравнение с другите държави членки на ЕС. Важно е да се отбележи, че България става член на ЕС на 01 Януари 2007 г. и едва от тази дата централизираните РУ стават директно валидни за България.

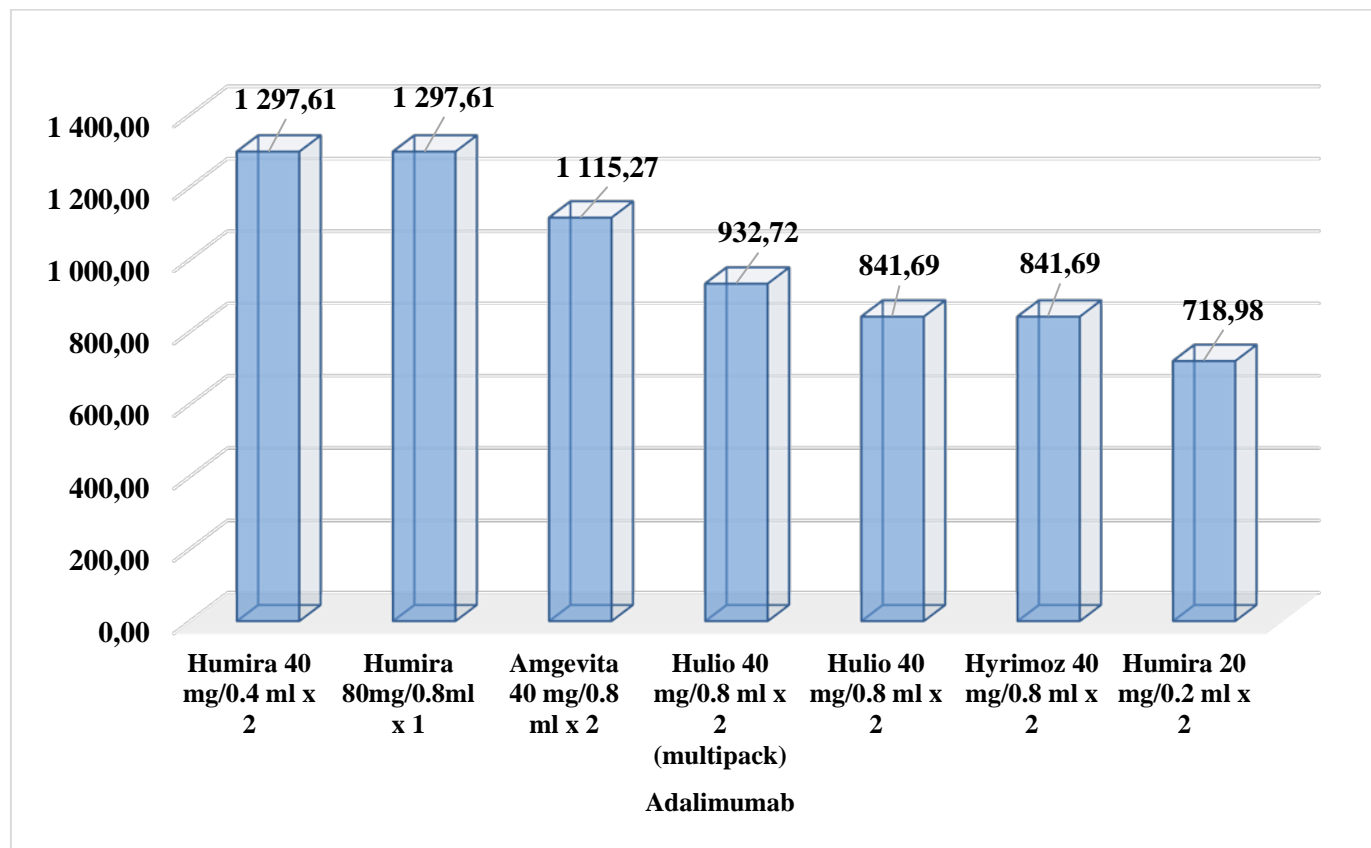
Преди този период БЛП с INN Rituximab, Infliximab, Adalimumab, Trastuzumab и Bevacizumab, разрешавани в държавите-членки на ЕС по централизирана процедура, в България като трета на ЕС държава, тези продукти са разрешавани по чиста национална процедура, макар и ускорена по т.н. инициатива CADREAC (Collaboration Agreement

between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries) и nCADREAC, което обстоятелство по дефиниция е дълго време е основна причина за забавен достъп на иновативните терапии.

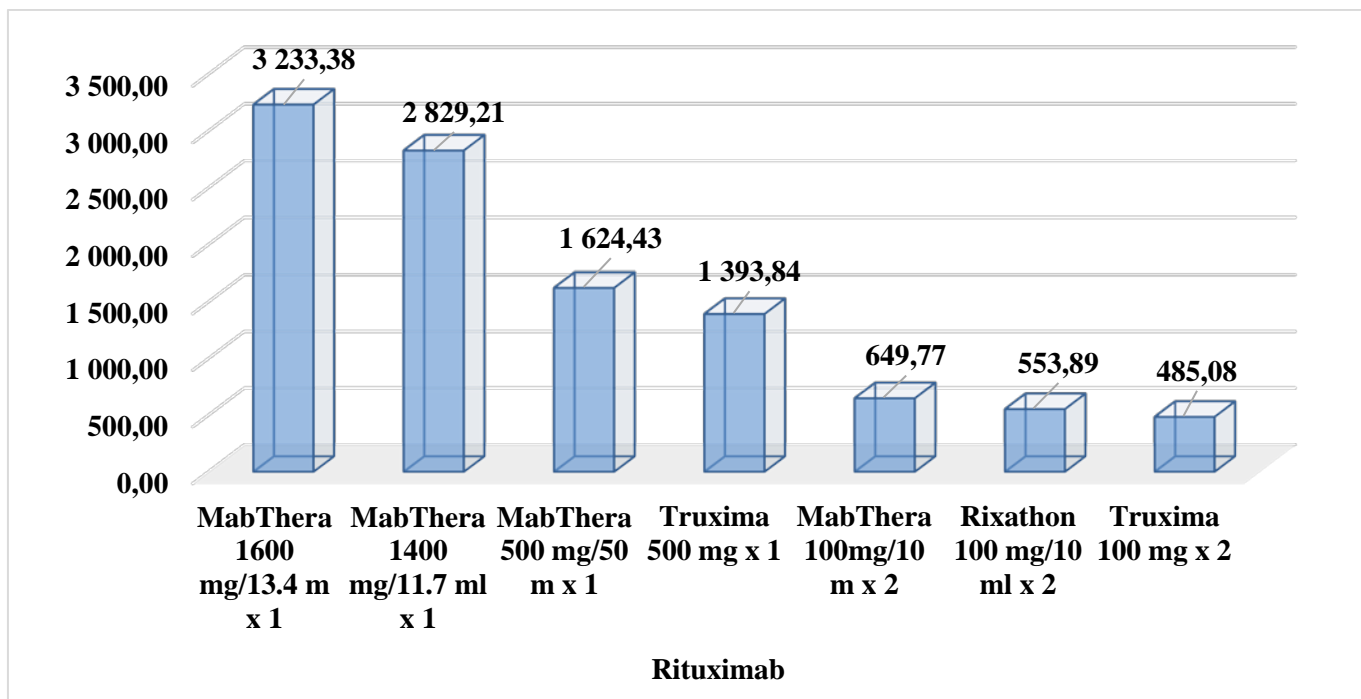
Въпреки, че сме взели предвид това обстоятелство е очевидно, че първите БЛП, съдържащи моноклонални антитела, се появяват на българския пазар средно с 5,5 години забавяне, в сравнение с държавите-членки на ЕС.

Този факт не се установява при БПЛП, съдържащи моноклонални антитела, получили разрешение за употреба след 2007 г., в условията на ефективно членство на България в ЕС. В ПЛС са включени 12 БПЛП. Установеният от нас среден срок за включване в реимбурсиране в България на БПЛП след издаване на РУ е 6,3 месеца.

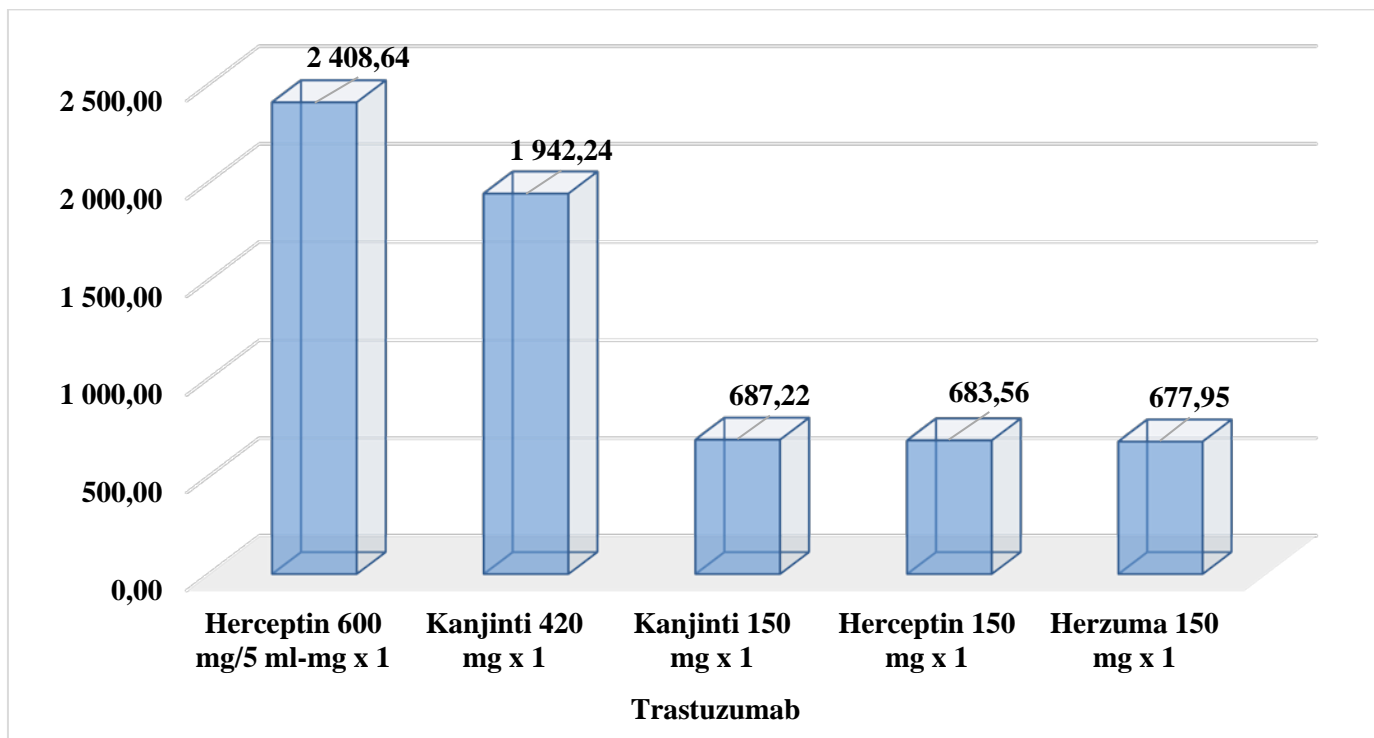
В поредица от графики представяме БЛП и техните БПЛП, включени в ПЛС със съответните регистрирани цени – фигури 2-5.



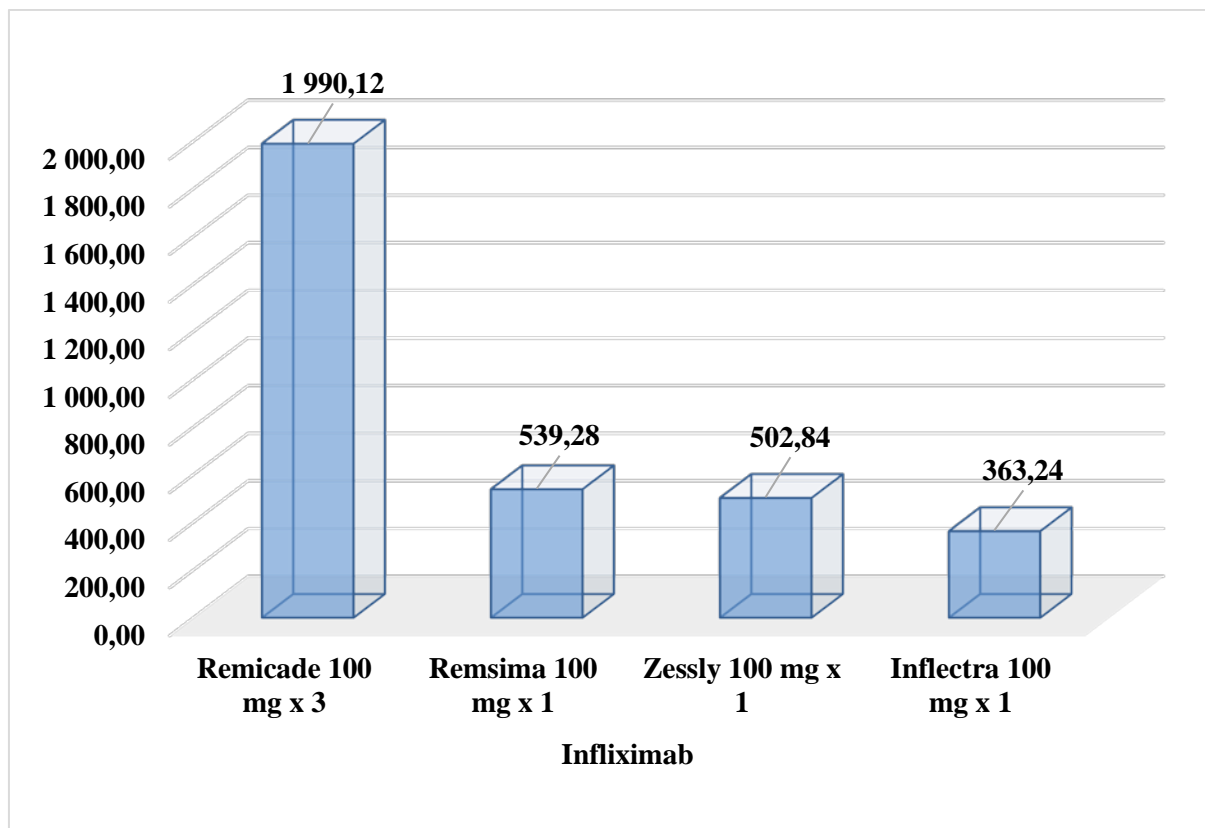
Фигура 2. Лекарствени продукти с INN Adalimumab



Фигура 3. Лекарствени продукти с INN Rituximab



Фигура 4. Лекарствени продукти с INN Trastuzumab



Фигура 5. Лекарствени продукти с INN Infliximab

4.4. Резултати по Задача № 4

Както вече показахме във фиг.3, в съответствие с българската нормативна уредба, цената на БПЛП не може да надвишава 80% от регистрираната цена БЛП със същия INN. От данните отразени във фигури 2-5 се установява, че това условие се спазва стриктно и БПЛП би трябвало да доведат до намаляване на разходите на публичните институции за биологични терапии.

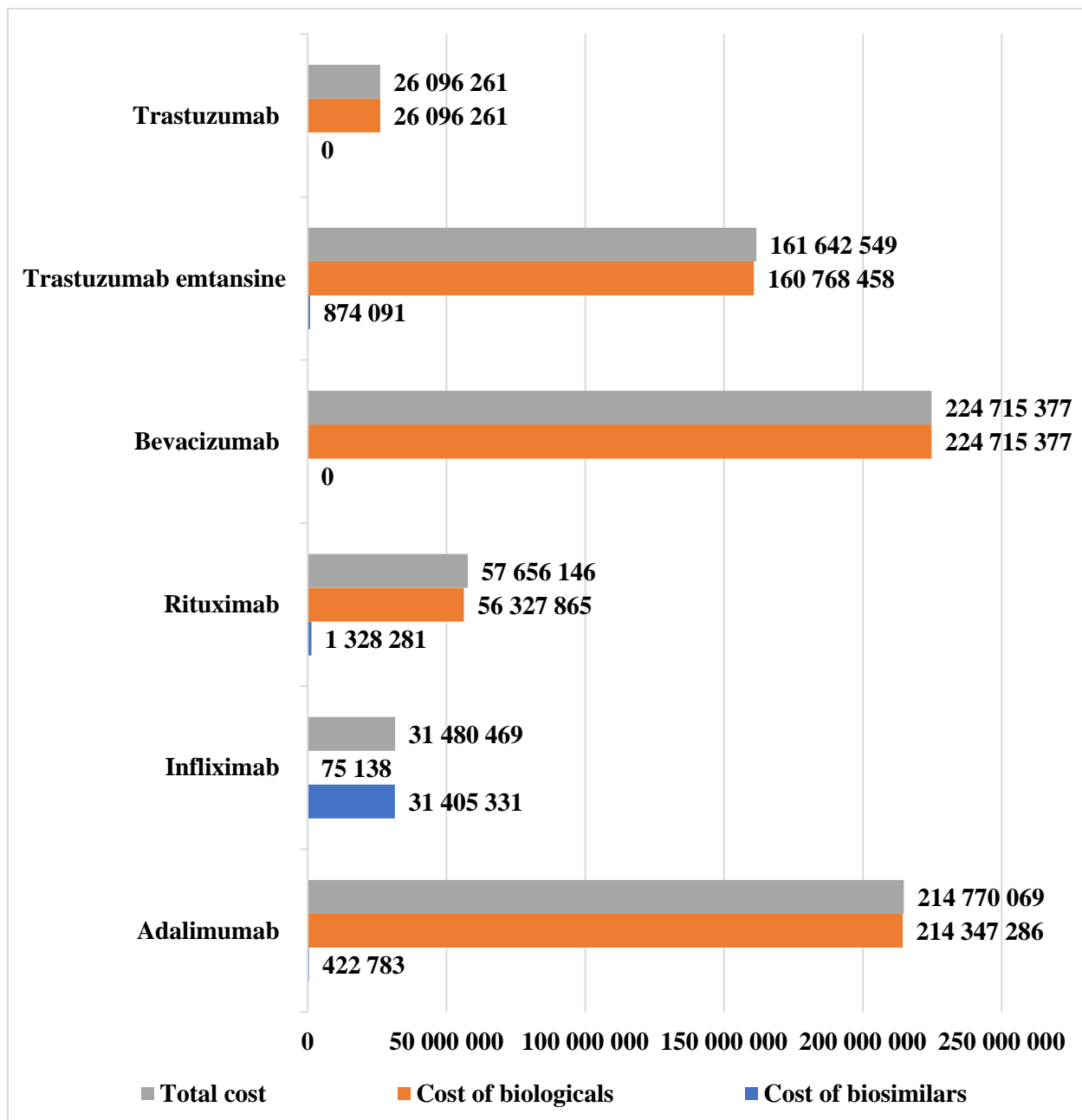
Включването на БПЛП в една и съща група за реимбурсиране с БЛП води до определянето на по-ниска реимбурсна сума за заплащане от НЗОК на база на т.н. вътрешно рефериране в съответния INN. По-ниската регистрирана цена на БПЛП се превръща в референтна цена за съответния INN.

За да установим дали това е така, направихме анализ на публичните данни за лекарствена използваемост на макроравнище за периода 2015-2019 г. включително.

Анализирахме общите разходи за лечение с БЛП и БПЛП, разпределени и по INN. Общите разходи за биологични продукти за петгодишния период са 716 360 871 лв. От тях 95.25% е дялът на референтните биологични продукти, докато дялът на биоподобните лекарствени продукти е само 4.75% - таблица 3 и фигура 6.

Таблица 3. Разходи на НЗОК за биологични и биоподобни лекарствени продукти за периода 2015-2019 г. като обща сума и разпределение по INN в лева

Medicinal product INN	Cost of INN	Cost of biological medicinal product	Cost of biosimilar
Adalimumab	214 770 069	214 347 286	422 783
Infliximab	31 480 469	75 138	31 405 331
Rituximab	57 656 146	56 327 865	1 328 281
Bevacizumab	224 715 377	224 715 377	x
Trastuzumab	161 642 549	160 768 458	874 091
Trastuzumab emtansine	26 096 261	26 096 261	x
Total cost	716 360 871	691 673 158	34 030 486
Relative share	100 %	95.25 %	4.75 %



Фигура 6. Графично представяне на разходите на НЗОК за биологични и биоподобни лекарствени продукти за периода 2015-2019 г. като обща сума и разпределение по INN в лева

Изключение от „правилото“ за предписване преимуществено на референтни продукти се установява в INN Infliximab. Виждаме, че реимбурсна сума в размер на 31 480 469 лв. за ЛП с този INN е насочена към заплащане на биоподобните лекарствени продукти Inflectra, Remsima и Zessly – 99.76%.

Само 75 138 лв. или 0.24% от разходите са насочени към заплащане на референтния биологичен продукт. През анализирания период, референтният продукт Remicade не е представен на българския пазар – таблица 4.

Таблица 4. Разходи за лекарствени продукти с INN Infliximab за периода 2015-2019 в лева

Year	Reimbursement cost	Reference medicinal product Remicade	Biosimilar Inflectra, Remsima, Zessly
2015	5 741 432	x	5 741 432
2016	6 297 574	x	6 297 574
2017	6 653 423	x	6 653 423
2018	7 244 173	x	7 244 173
2019	5 543 867	75 138	5 468 729
Total cost	31 480 469	75 138	31 405 331
Relative share	100 %	0.24%	99.76%

Ситуацията с използваемостта на биоподобни лекарствени продукти с INN Infliximab няма аналог в другите INN с биоподобни продукти. Решихме да изчислим дялът на разходите за биоподобни лекарствени продукти без продуктите с INN Infliximab. Извадихме абсолютния дял на БПЛП с INN Infliximab в размер на 31 405 331 лв. от общата сума на бюджетните разходи на НЗОК за биологични продукти за анализирания период 2015-2019 г. и получихме, че реалният дял в абсолютна сума на използвани БПЛП в България е равна на 2 625 155 лв.

Като относителен дял БПЛП представляват 0.37% от общите бюджетни разходи за биологични продукти изобщо.

Определихме бюджетните разходи на НЗОК за лекарствени продукти за домашно лечение и за лечение на злокачествени заболявания за петгодишния период 2015-2019 г. Общата сума на разходите за лекарствени продукти за 5 години е равна на 4 350 461 600 лв. – резултатите са представени в таблица 5.

Таблица 5. Бюджетни разходи на НЗОК за лекарствени продукти за периода 2015 – 2019 г.

Year	Cost of medicinal product for treatment of outpatients	Cost of medicinal product for treatment of oncology diseases	Total cost
2015	544 164 000	175 000 000	719 164 000
2016	540 926 000	210 000 000	750 926 000
2017	537 006 000	225 565 600	798 571 600
2018	718 000 000	282 000 000	1 000 000 000
2019	732 800 000	385 000 000	1 117 800 000
Total cost	3 072 896 000	1 277 565 600	4 350 461 600

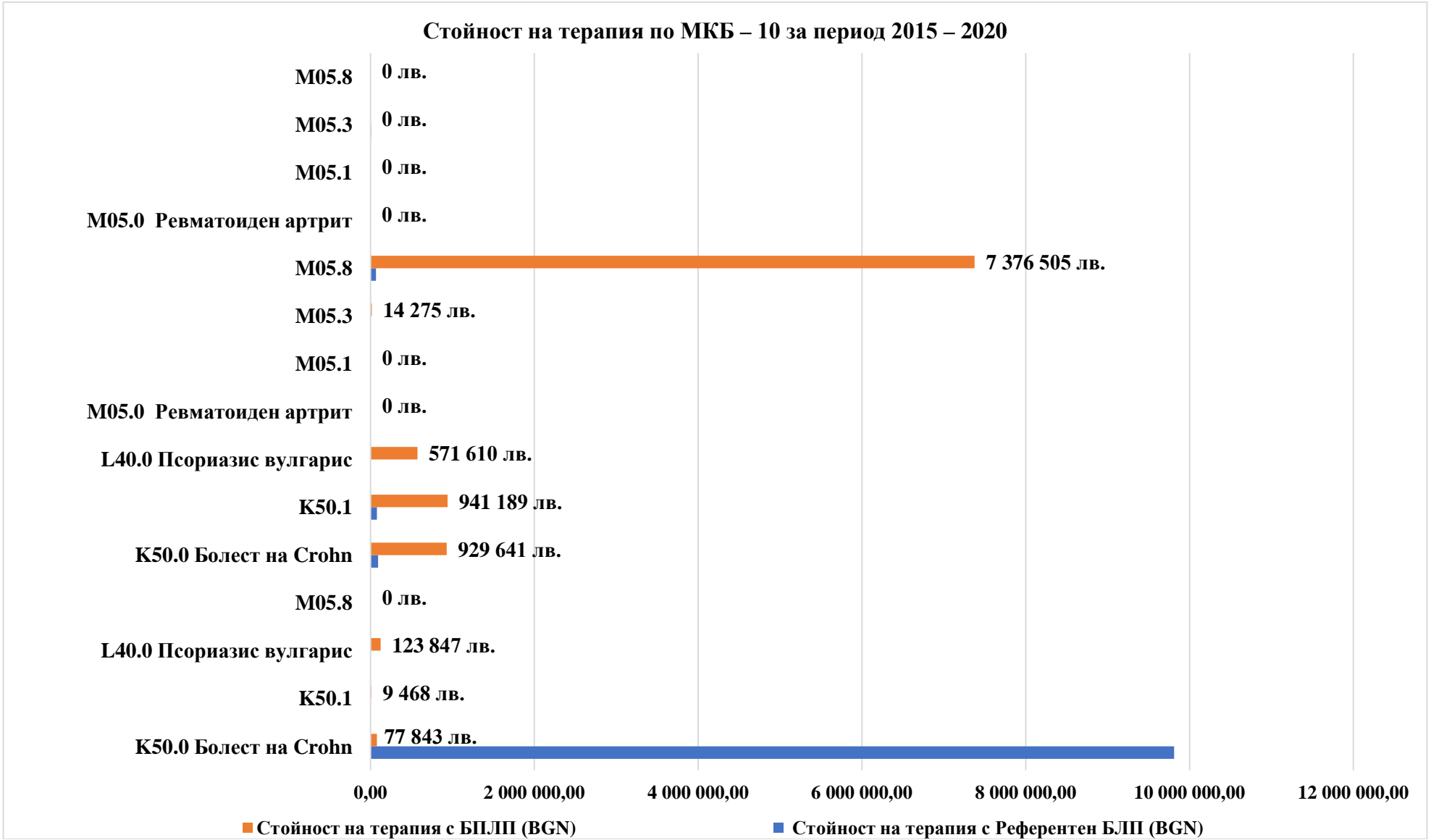
Определихме съотношение на разходите за изследваните международни непатентни наименования - Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab и Trastuzumab emtansine (референтни и биоподобни) към общите разходи за лекарствени продукти за изследвания период 2015-2019.

Делът на изследваните продукти доближава 1/5 от общите разходи за лекарствена терапия в България изобщо като, както вече установихме използваемостта на биоподобни лекарствени продукти е пренебрежимо малка.

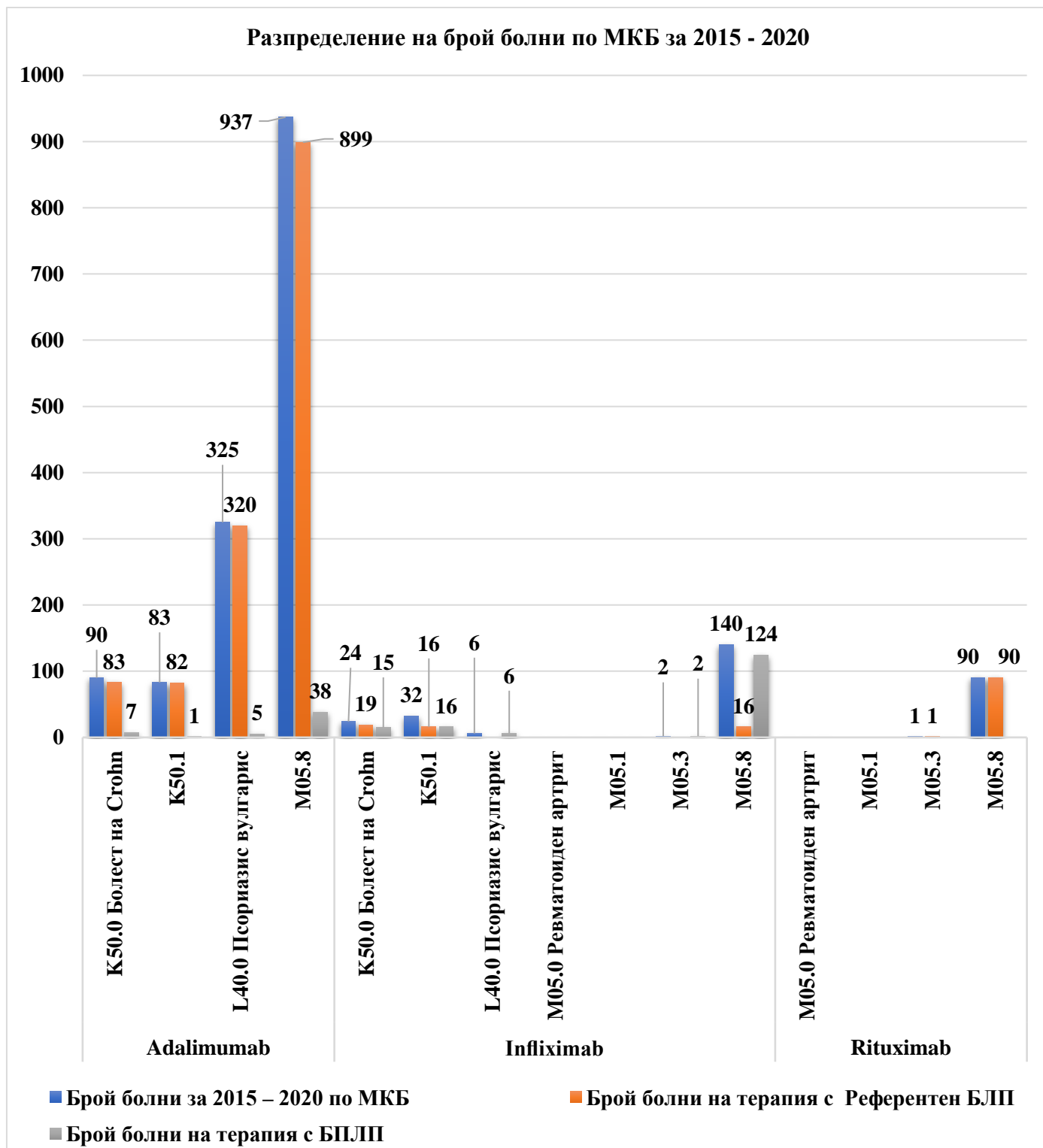
4.5.Резултати по Задача № 5

Проведохме сравнително проучване на терапевтичните показания по КХП и МКБ-10 за INN Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Trastuzumab и Bevacizumab. Представяме разходите за БЛП и БПЛП по МКБ-10 в графичен вид. Данните повтарят резултатите получени по Задача № 4, когато референта не е наличен на пазара биоподобните лекарствени продукти са дефинитивен избор на предписващите специалисти.

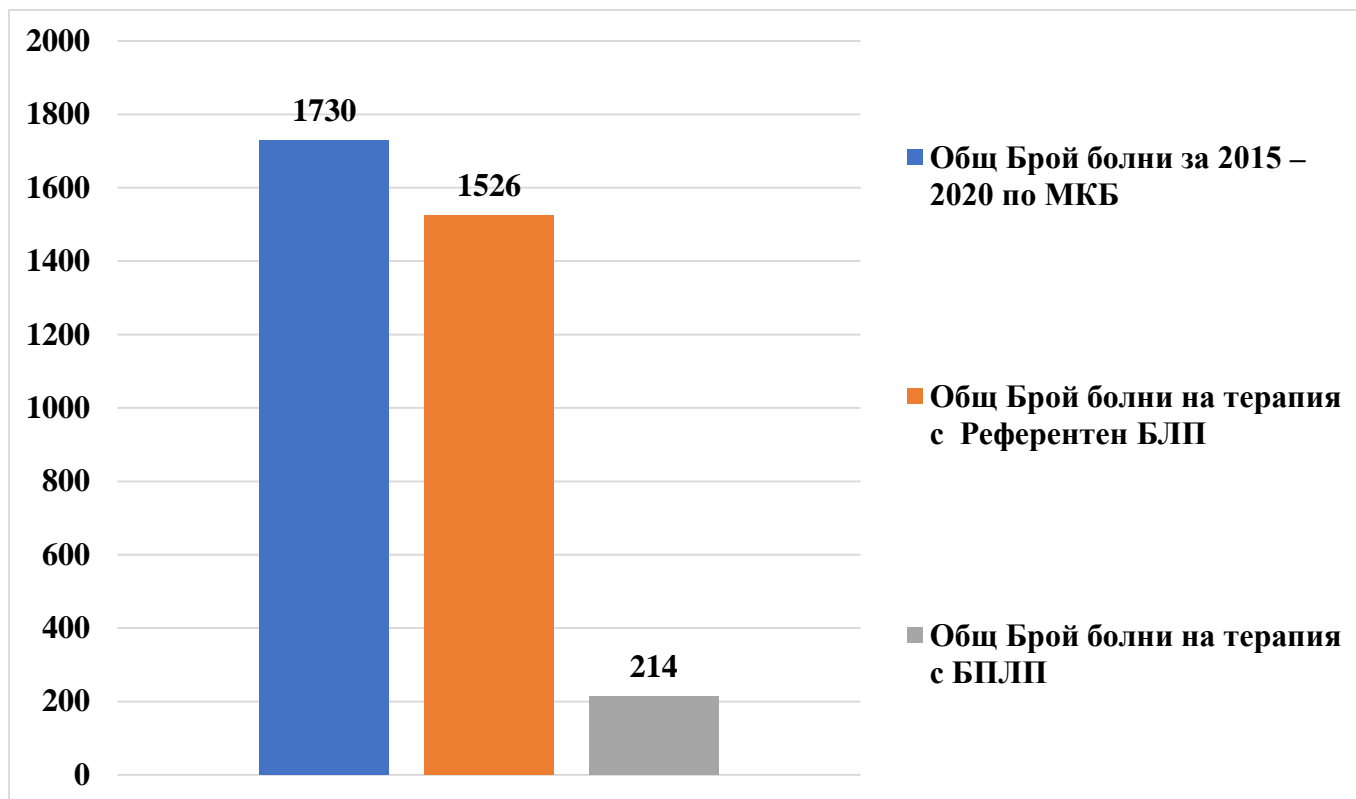
Стойност на терапия по МКБ – 10 за период 2015 – 2020



Фигура 7. Стойност на терапия по МКБ – 10 за период 2015 – 2020



Фигура 8. Разпределение на брой болни по МКБ за 2015 – 2020



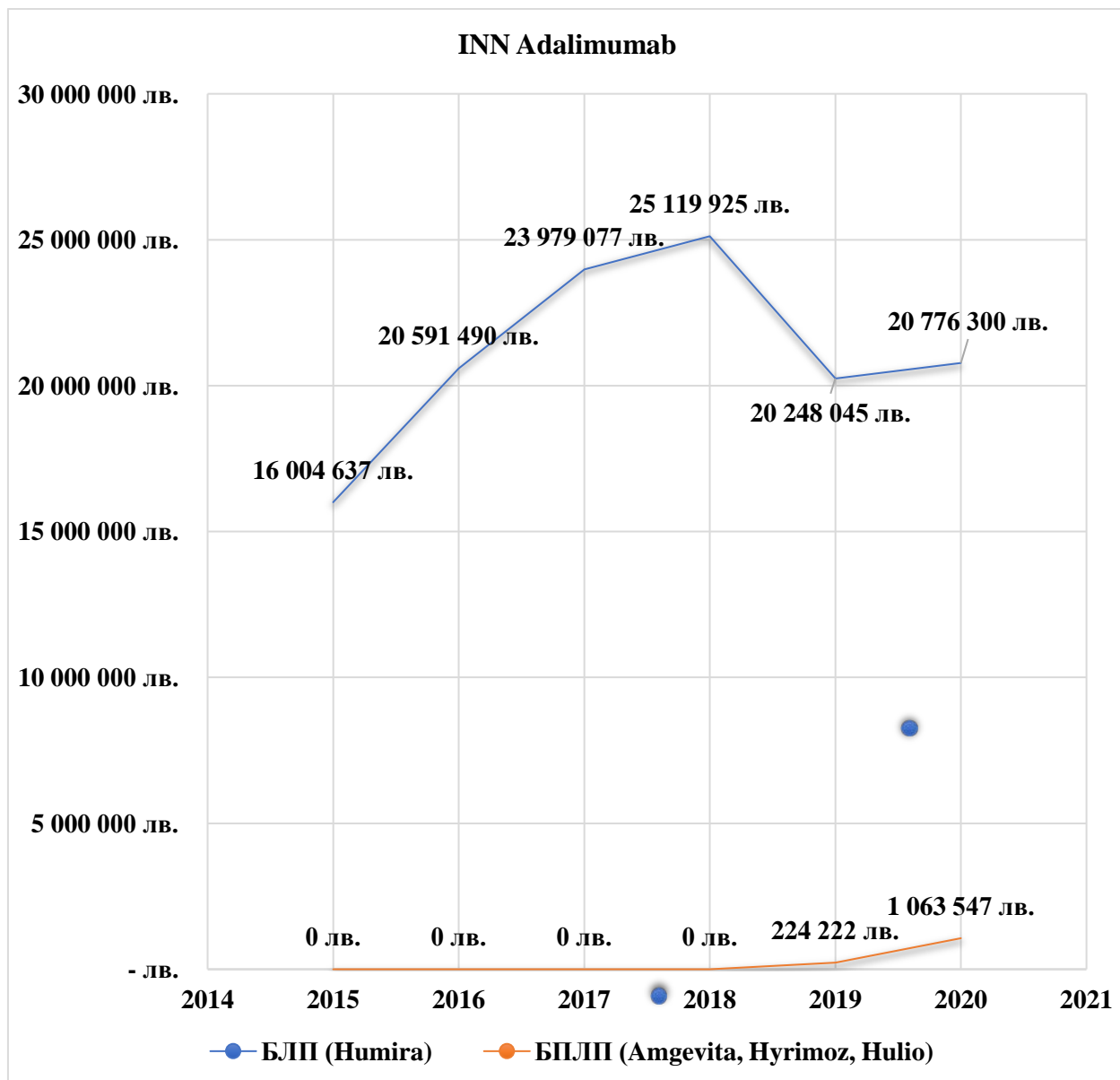
Фигура 9. Разпределение на брой болни по МКБ за 2015 – 2020

Едва 12.36% от общия брой болни са на терапия с БПЛП.

На фигура 10 представяме графично под формата на пълзяща (пльзгаща се) средна стойност (Moving Average - MA) на разходите за терапия с БПЛП и БЛП от 2015 до 2020 г. Всеки възел представлява 1 година.

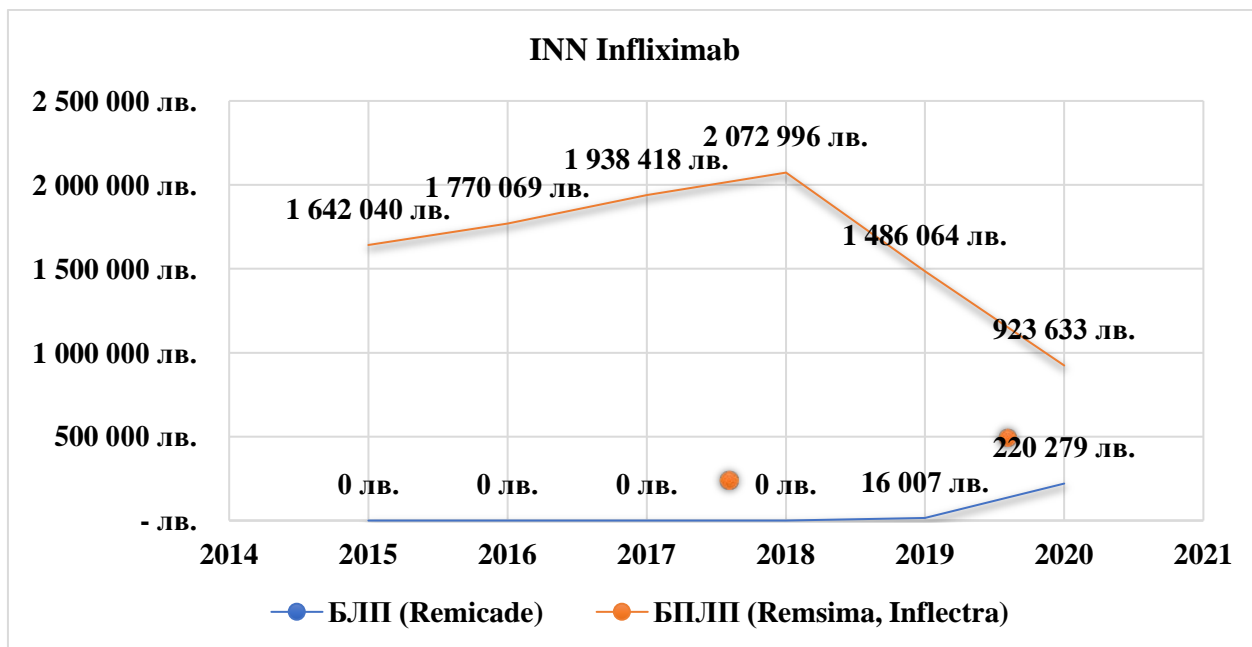
На пръв поглед във фигура 11 се наблюдава рязък спад в разходите за референтния биологичен лекарствен продукт с **4 871 877 лв. (19.39%)** непосредствено след появата на биоподобните лекарствени продукти през 2019 г.

От жълтата MA в таблицата става ясно, че разходите за БПЛП за 2019 г. сумарно не превишават 224 222 лв. Налична е разлика от **4 647 655 лв.**

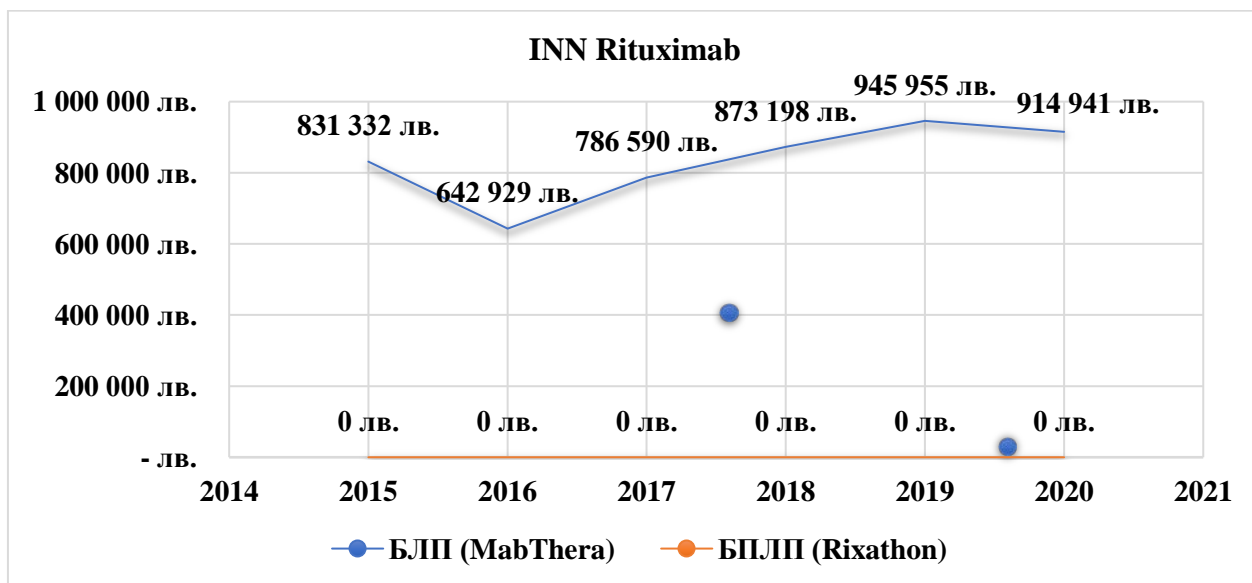


Фигура 10. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Adalimumab

За INN Infliximab на фигура 11 се наблюдава спад в разходите за БПЛП с 586 932 лв. (28.31%) след появата на пазара на референта Remicade през 2019 г. Този тренд продължава динамично и през 2020 г., като в същото време Remicade увеличава своя пазарен дял **13,76** пъти, докато БПЛП губят още **37.84%** пазарен дял. Продължаването на тази тенденция вещае категоричното „обръщане“ на пазарни позиции и тотална доминация на референта Remicade над БПЛП. Доказателство за това е напускането на пазар на Remsima през 2022 г.



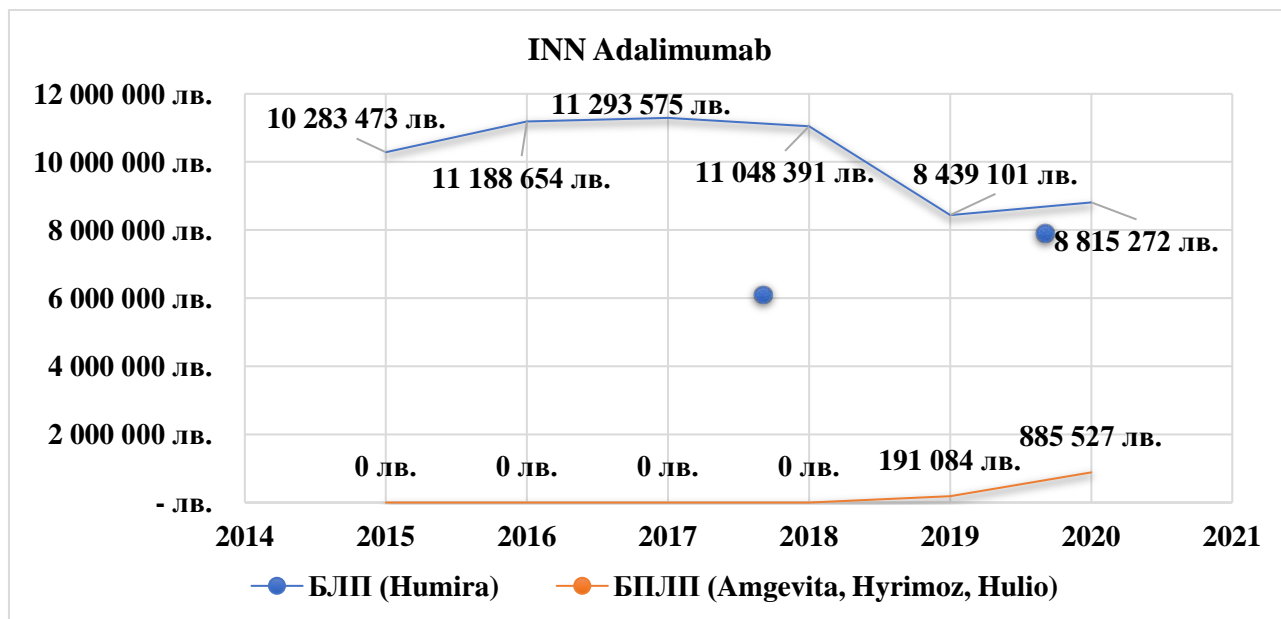
Фигура 11. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Infliximab



Фигура 12. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Rituximab

Въпреки че е включен в ПЛС, БПЛП Rixathon не заема никакъв пазарен дял в INN Rituximab.

БЛП Adalimumab заема 89% от целия пазар на биологични и биоподобни лекарствени продукти.



Фигура 13. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Adalimumab за M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити

Както става ясно от данните представени във фигура 13 референтния биологичен лекарствен продукт за INN Adalimumab в периода 2015 до 2020 г претърпява редица ценови метаморфози :

- В периода от 2015 до 2016 неговия относителен дял нараства от 10 283 473 лв. до 11 188 654 лв. и бележи ръст от 8,5%
- В периода от 2016 до 2017 неговия относителен дял нараства от 11 188 654 лв. до 11 293 575 лв. и бележи ръст от 0,95%
- В периода от 2017 до 2018 неговия относителен дял намалява от 11 293 575 лв. до 11 048 390 лв. и бележи спад от 1,21%
- В периода от 2018 до 2019 неговия относителен дял намалява от 11 048 390 лв. до 8 439 100 лв. и бележи спад от 23,37%
- В периода от 2019 до 2020 неговия относителен дял нараства от 8 439 100 лв. до 8 815 271 лв. и бележи ръст от 4,54%

След влизането си в ПЛС през 2018г. биоподобните лекарствени продукти с INN Adalimumab:

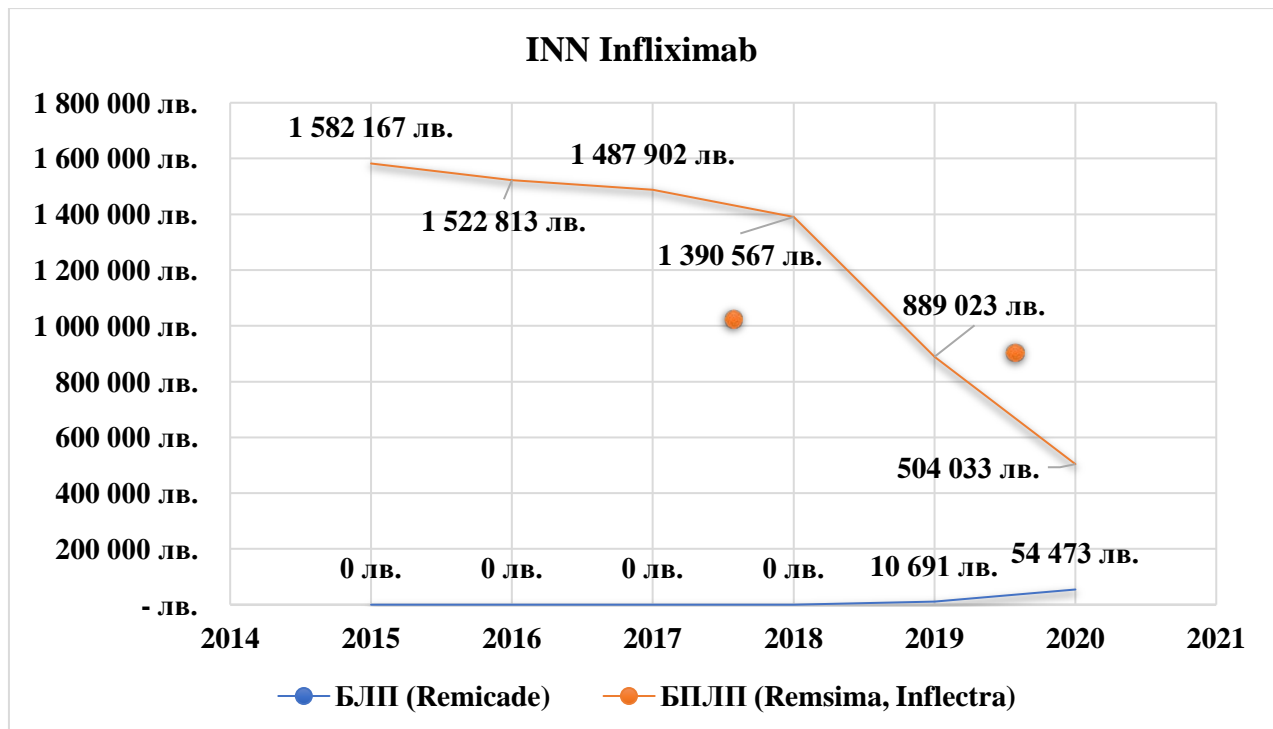
- В периода от 2018 до 2019 заедно реализират относителен пазарен дял от 191 083 лв.
- В периода от 2019 до 2020 техният относителен дял нараства от 191 083 лв. на 885 527 лв. и бележат ръст от 362,88%

Данните представени във фигура 14 разкриват какво влияние има появата на референтния биологичен лекарствен продукт за INN Infliximab.

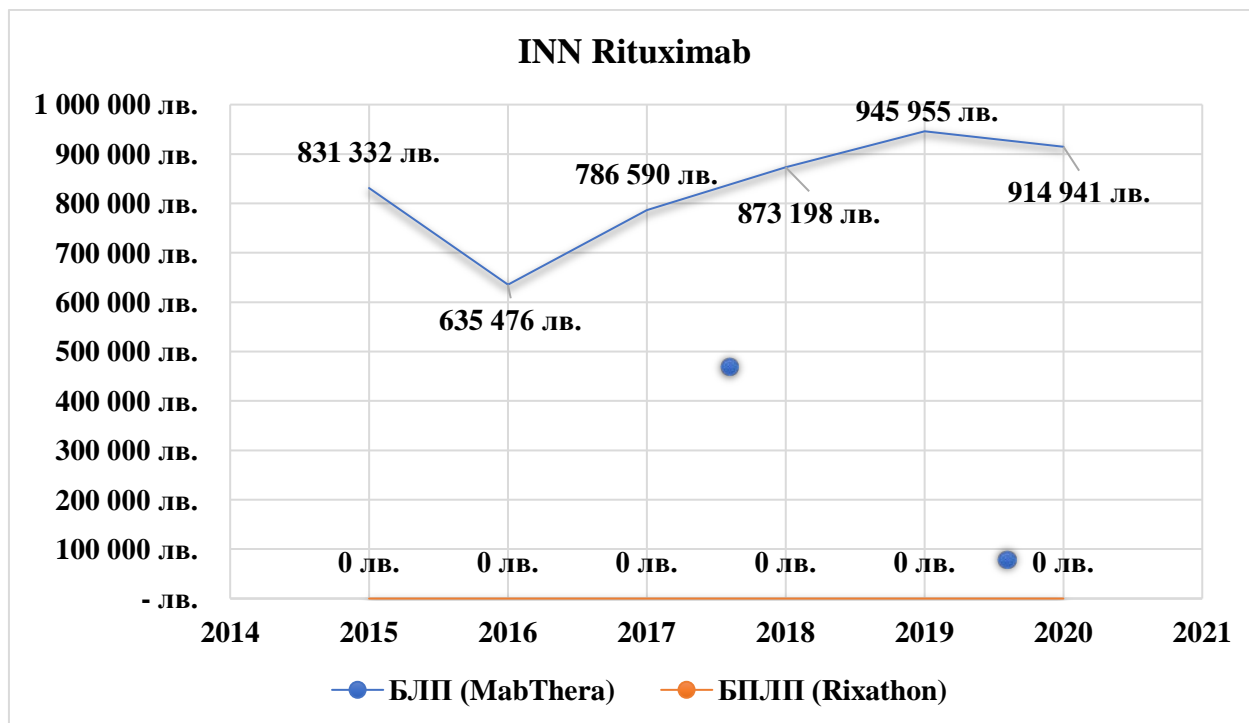
До 2018 биоподобните лекарствени продукти с INN Infliximab са на пазара в отсъствието на референта и през периода 2015 – 2018 имат сравнително стабилен и предвидим пазарен дял :

- В периода от 2015 до 2016 техният относителен пазарен дял намалява от 1 582 166 лв. на 1 522 813 лв. и бележат спад от 3,7%
- В периода от 2016 до 2017 техният относителен пазарен дял намалява от 1 522 813 лв. на 1 487 901 лв. и бележат спад от 2,32%
- В периода от 2017 до 2018 техният относителен пазарен дял намалява от 1 487 901 лв. на 1 390 567 лв. и бележат спад от 6,66%
- В периода от 2018 до 2019 техният относителен пазарен дял намалява от 1 390 567 лв. на 889 023 лв. и бележи спад от 36,07%, непосредствено след появата на референта в ПЛС.
- В периода от 2019 до 2020 техният относителен пазарен дял намалява от 889 023 лв. на 504 032 лв. и бележат спад от 43,15%. непосредствено след появата на референта в ПЛС.

За две години пазарния дял на биоподобните лекарствени продукти в INN Infliximab се стапя с 63,6% след появата на референтния биологичен лекарствен продукт в ПЛС.



Фигура 14. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Infliximab за M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити



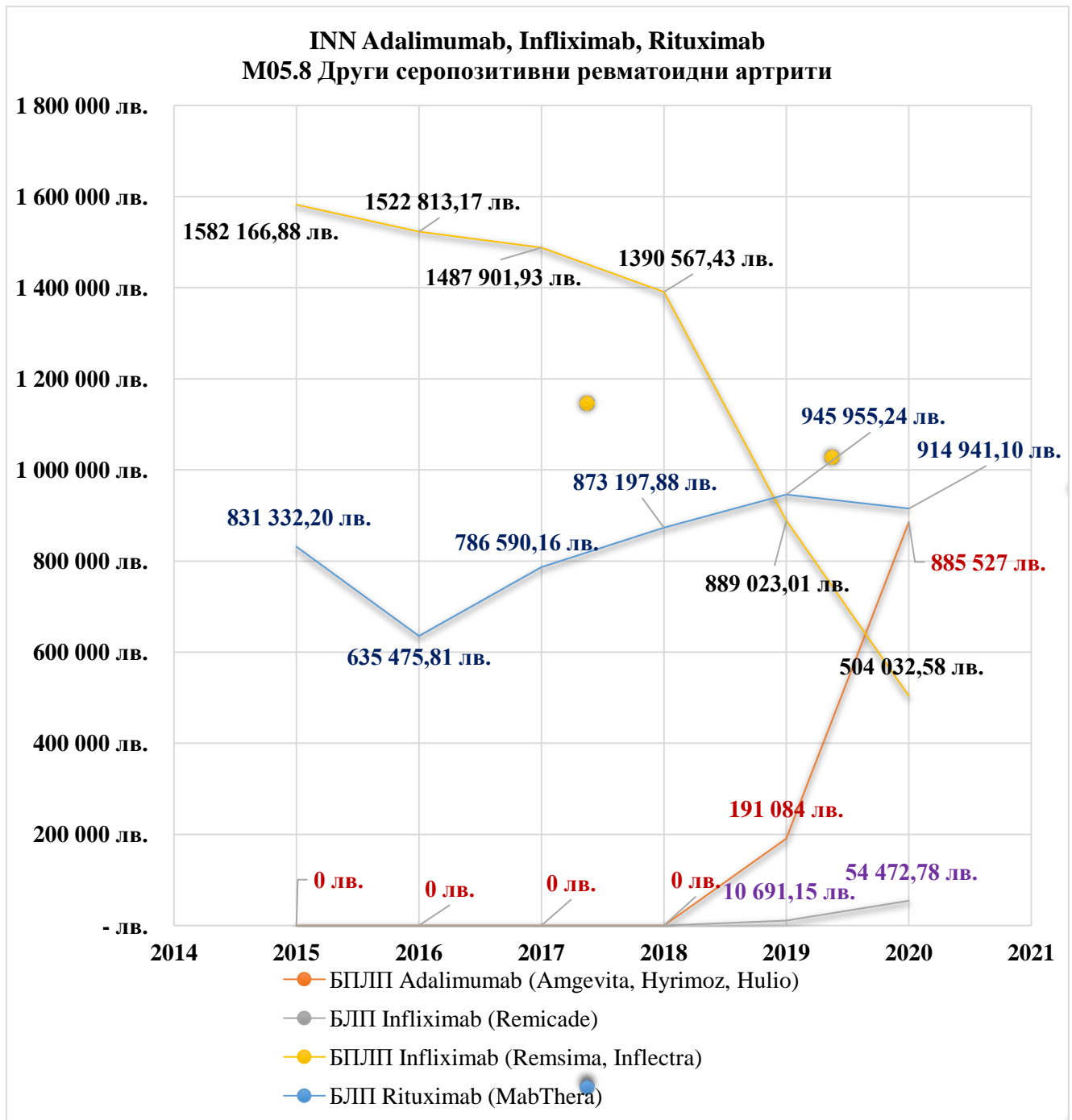
Фигура 15. Разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Rituximab за M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити

Rituximab (референтен БЛП):

Наблюдава се смесена тенденция за референтния биологичен лекарствен продукт за INN Rituximab (Фигура 15). С известни колебания през годините се наблюдава общо нарастване на неговия пазарен дял в периода 2015 до 2020 г. :

- В периода от 2015 до 2016 г. неговият пазарен дял е намалял с 23,68 % от 831 332 лв. на 635 476 лв.
- В периода от 2016 до 2017 г. неговия относителен дял нараства от 635 476 лв. на 786 590 лв. и бележи ръст от 23,79 %
- В периода от 2017 до 2018 г. неговия относителен дял бележи ръст от още 11,39 % до 873 198 лв. и изпреварва нивата си от 2015 г. (831 332 лв.)
- В периода от 2018 до 2019 г. неговия относителен пазарен дял бележи трета последователна година на растеж с още 8,08 % достигаш връх от 945 955 лв.
- През 2020 г. относителния дял на референтния Rituximab намалява с 3,27 %.

Въпреки че е включен в ПЛС, БПЛП Rixathon не заема никакъв пазарен дял INN Rituximab за M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити по данни на НЗОК.



Фигура 16. Разпределение на разходите за БПІ и БПІІ за INN Adalimumab, Infliximab, Rituximab за МКБ: M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити

5.1.Резултати по Задача № 6

Цел на проведеното проучване е идентифицирането на основните причини за ниската предписваемост и ограниченото отпускане на биоподобни лекарствени продукти, дефинирайки степента на познание и приемственост на специалистите предписващи биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България.

Материали и методи

Проучването е обсервационно (наблюдателно). Бе изготвена анкетна карта за проучване на познанието и приемствеността на специалистите предписващи биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България.

Анкетата беше проведена сред лекари със специалност Ревматология. По данни на Български лекарски съюз в България има лекари със призната специалност „Ревматология“ . В нашето проучване бяха включени 37 от тях или 33.04% от всички лекари със специалност.

Период на проучването - **03.06.2022** г. до **11.11.2022** г.

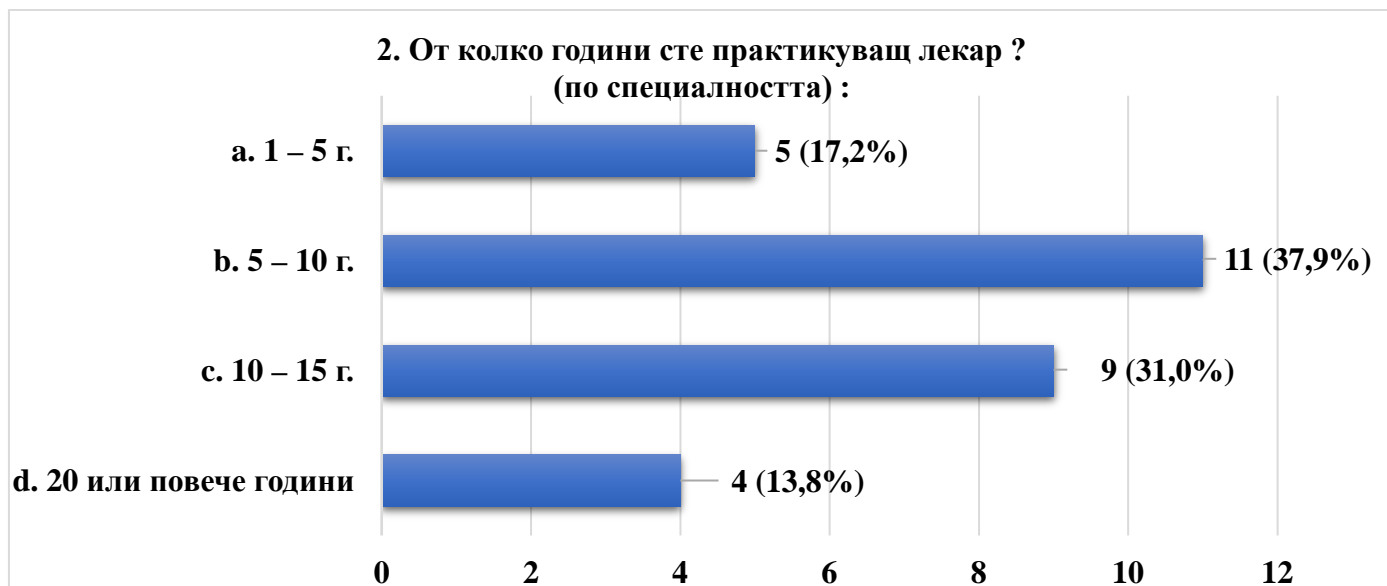
Анкетата включва общо 17 въпроса относно факторите, свързани с профильт на безопасност, взаимозаменяемостта, заместване и превключване при лечение с биологични и биоподобни лекарствени продукти.

Проучването е оценено с дескриптивни статистически методи.

Резултати от проучването



Фигура 17. Въпрос № 1 от анкетното проучване - Каква е вашата специалност ?



Фигура 18. Въпрос № 2 от анкетното проучване - От колко години сте практикуващ лекар (по специалността) ?

Обхванатата представителна извадка от респонденти е разнообразна относно натрупаните години трудов стаж по специалността. 17,2 % от анкетираните медицински специалисти някои от тях практикуват от 1-5 години, а други - от 10-15 и повече години. Тази информация може да ни даде известна представа относно нивото на опит и познания на анкетираните.



Фигура 19. Въпрос № 3 от анкетното проучване - Биоподобен лекарствен продукт е ?

Отговорите на Въпрос № 3 показват, че **65,5%** от анкетиранияте медицински специалисти нямат напълно ясна представа относно точната дефиниция за биоподобните лекарствени продукти.



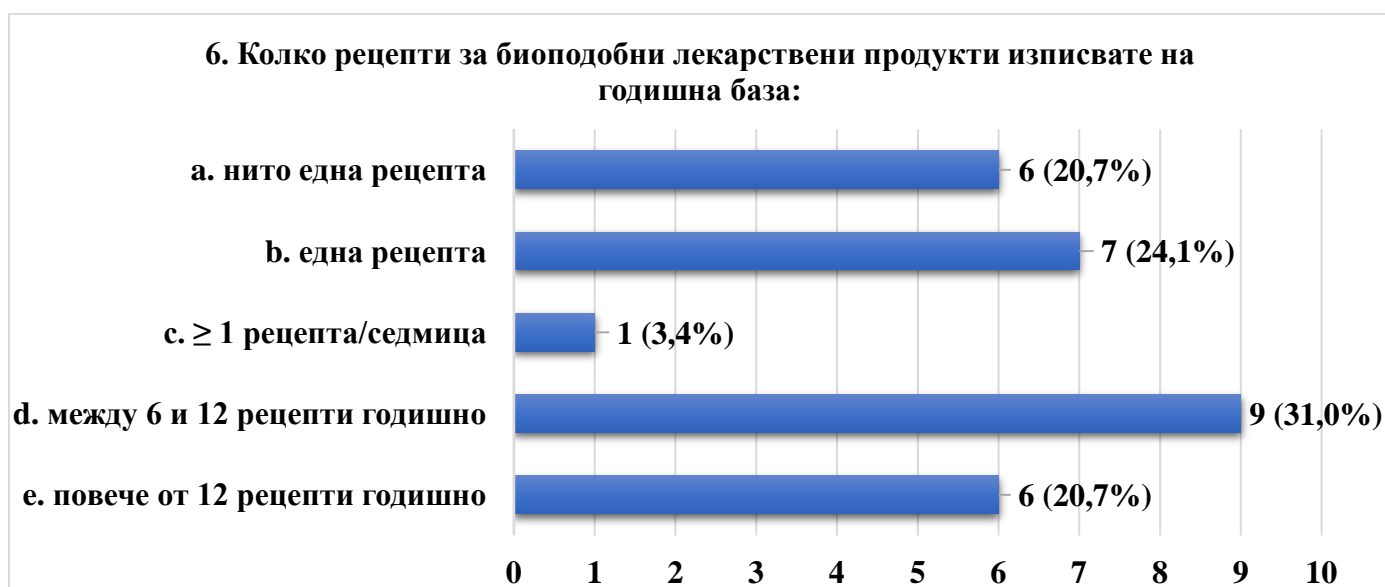
Фигура 20. Въпрос № 4 от анкетното проучване - Какво е вашето ниво на увереност при предписването на биоподобни лекарствени продукти ?

Според научната литература увереността при предписването на биоподобни лекарства е ключов фактор водещ до постигането на рационално предписване на биологични и биоподобни лекарствени продукти. 62,1 % от анкетиранияте ревматолози споделят, че са достатъчно уверени, 10 % са напълно уверени, 13,8 % са много уверени, останалите 13,8% заявяват, че нямат никаква увереност когато предписват биоподобни лекарствени продукти.

48,3% от анкетиранияте ревматолози определят своите познания като базисни, 20,7% признават, че не са достатъчно добре запознати с биоподобните лекарствени продукти. Общо това са над 69% от анкетиранияте специалисти. Отговорите на въпрос № 5 са в противоречие на отговорите на въпрос № 4.



Фигура 21. Въпрос № 5 от анкетното проучване - До каква степен определяте познанията си за биоподобните лекарствени продукти ?



Фигура 22. Въпрос № 6 от анкетното проучване - Колко рецепти за биоподобни лекарствени продукти изписвате на годишна база ?



Фигура 23. Въпрос № 7 от анкетното проучване - На коя група пациенти сте готови да предпишете биоподобни лекарствени продукти ?

От получените резултати на фигура 23 разбираме, че повечето ревматолози в България имат склонността да предписват биоподобни лекарствени продукти на пациенти, които преди това са били лекувани биоподобни лекарствени продукти (55,2%), или на пациенти, които до този момент не са били на терапия с каквито и да било биологични лекарствени продукти (51,7%).

Отговорите на Въпрос № 8 от анкетното проучване дават яснота за навиците на предписващите здравни специалисти. В противоречие на резултатите от отговорите на Въпрос № 7, тук ревматолозите открито заявяват, че предписват биологични лекарствени продукти пред биоподобните лекарствени продукти, като 55,2 % заявяват, че превключват пациенти от биоподобни лекарствени продукти на терапия с биологични лекарствени продукти.

48,3 % заявяват, че биха започнали терапия с биологични лекарствени продукти при пациенти, които до този момент не са били на терапия с каквито и да било биологични лекарствени продукти.



Фигура 24. Въпрос № 8 от анкетното проучване - Ако вече предписвате биологични лекарствени продукти, то вашите пациенти са ?



Фигура 25. Въпрос № 9 от анкетното проучване - Какво предпочитате да предпишете като първа линия на терапия ?

44,8 % от респондентите отговарят на Въпрос № 9, че предпочитат да предписват биоподобни лекарствени продукти като първа линия на терапия. Това ще рече, че ревматолозите са склонни да предписват биоподобни лекарствени продукти, но все още не става ясно какво накланя везните в полза на биологичните лекарствени продукти, които те действително изписват. 41,2 % от анкетираните заявяват, че предпочитат предписването на биологични лекарствени продукти.

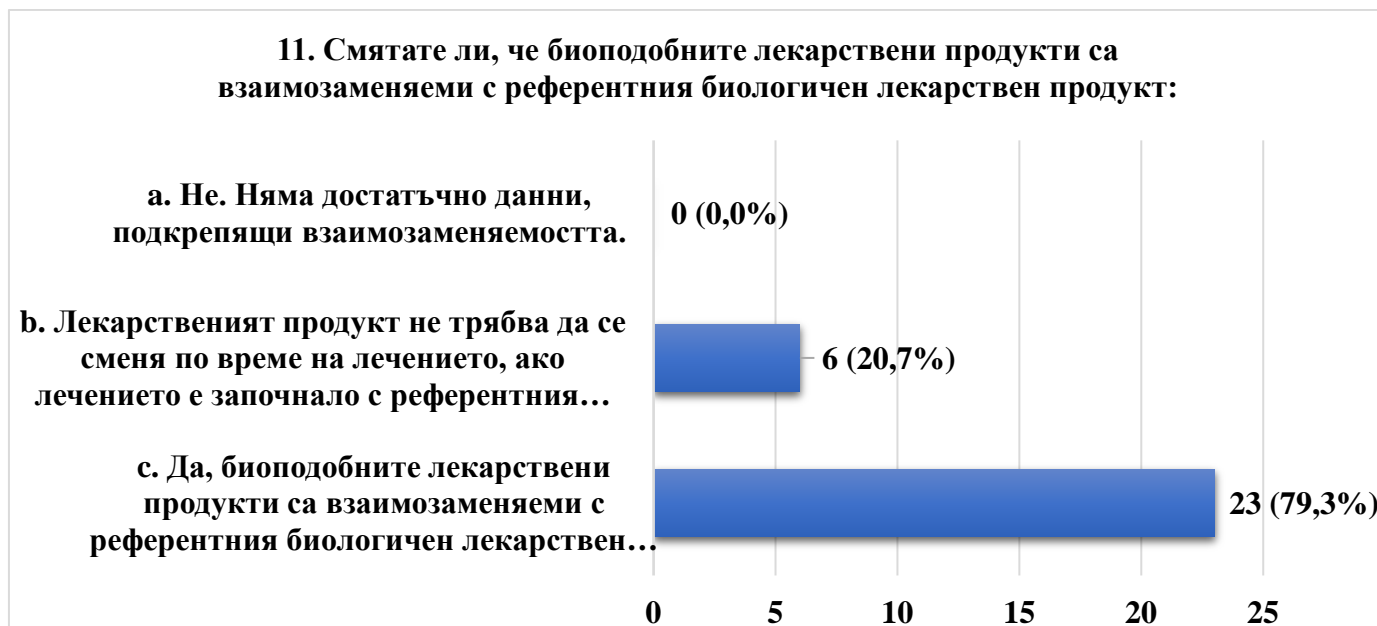


Фигура 26. Въпрос № 10 от анкетното проучване - Рискът от имуногенност на биоподобните в сравнение с биологичния лекарствен продукт е ?

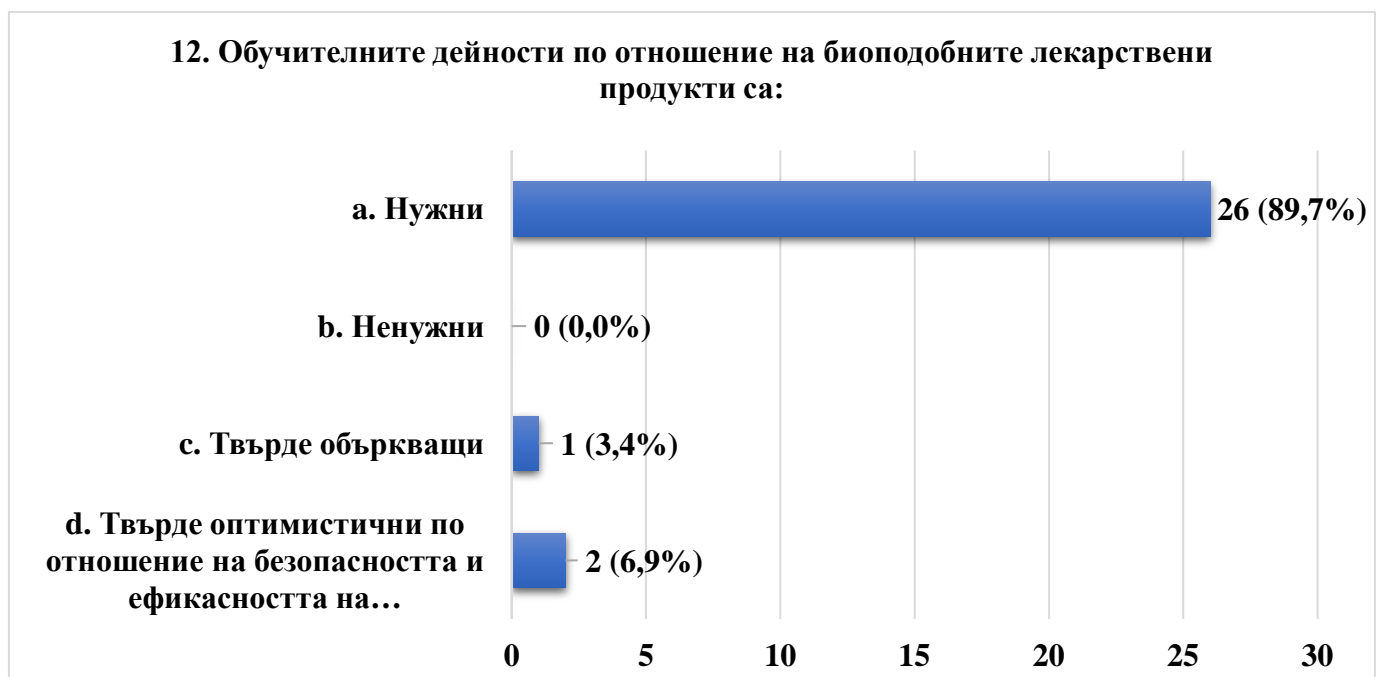
Респондентите отговарят единодушно, че биоподобните лекарствени продукти са с еквивалентен риск от имуногенност с този на референтния биологичен лекарствен продукт, следователно не би трябвало да е налице пречка свързана с недостатъчна увереност от страна на предписващите тези лекарствени продукти.

79% от анкетираните ревматолози смятат, че биоподобните лекарствени продукти са взаимозаменяеми с референтния биологичен лекарствен продукт. Това предполага, че сред ревматолозите съществува наличен консенсус относно взаимозаменяемостта на биологичните и биоподобните лекарствени продукти.

Въпреки това трябва да отбележим, че този отговор също противоречи на част от получените резултати от отговорите на предишните въпроси, които показват, че ревматолозите невинаги вземат решението да заменят терапията, дори ако смятат, че биоподобният лекарствен продукт е взаимозаменяем с референтния.



Фигура 27. Въпрос № 11 от анкетното проучване - Смятате ли, че биоподобните лекарствени продукти са взаимозаменяеми с референтния биологичен лекарствен продукт ?



Фигура 28. Въпрос № 12 от анкетното проучване - Обучителните дейности по отношение на биоподобните лекарствени продукти са ?

89,7% от анкетираните ревматолози считат обучителните дейности свързани с биоподобните лекарствени продукти за нужни.

Анкетата беше проведена и сред лекари със специалност Гастроентерология. По данни на Български лекарски съюз в България има 249 лекари със призната специалност „Гастроентерология“. В нашето проучване се включиха 3 от тях или 1.2% от всички лекари със специалност. Успяхме да проведем само анкетно проучване с пощенска анкета сред гастроентеролозите, за разлика от смесения тип (пощенска анкета и директна анкета) на анкетното проучването проведено сред ревматолозите. Трудно можем да определим точната причина за отказа на медицинските специалисти да участват. Възможни причини са вида на анкетата, незаинтересованост, прекалена натовареност, липса на време и т.н. въпреки това у нас остана чувство на сериозна неудовлетвореност.

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Един лекарствен продукт може да бъде дефиниран като наличен само, ако е разрешен за употреба и има регистрирана цена. Същият лекарствен продукт се дефинира като достъпен, ако е наличен и е включен в система за реимбурсиране от публични фондове.

В условията на членството на България в ЕС, считано от 01 януари 2007 г., българските граждани имат гарантирана наличност на качествени, безопасни и ефикасни биоподобни лекарствени продукти, еднаква с останалите граждани на ЕС. Разрешаването за употреба на биоподобни лекарствени продукти е централизирано на ниво ЕС и се обезпечава чрез правилата въведени от Директива 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) No 726/2004.

В България времето за регистрация на цена и включване в системата за реимбурсиране се извършва в съответствие с изискванията на Директива 89/105/ЕЕС – сроковете са от 2 до 3 пъти по-кратки от установените в Директивата. Средната продължителност на времето от РУ на един биоподобен лекарствен продукт до ефективното му реимбурсиране в България е 180 дни (6 месеца). Осигуряването на наличност и достъпност е гарантирано и съответства на стандартите утвърдени в държавите- членки на ЕС.

Разходите за биологично лечение (биологични и биоподобни лекарства) за петгодишен период в абсолютна сума са равни на 716 360 871 лв. Общият бюджет за лекарствено лечение за същия период е 4 350 461 600 лв. Относителният дял на биологичните продукти е 17%, което показва отлична наличност, достъпност и използваемост на макроравнище, оценено през бюджетните показатели.

Включването на БПЛП в една и съща група за реимбурсиране с БЛП води до определянето на по-ниска реимбурсна сума за заплащане от НЗОК на база на т.н. вътрешно рефериране в съответния INN.

Правилото, че цената на БПЛП не може да надвишава 80% от регистрираната цена на референтния биологичен продукт, води до намаляване на общите разходи за лечение в рамките на бюджета на НЗОК и осигурява достъп до лечение на по-голям брой пациенти.

Логично би било да се очаква, че разширяването на достъпа се дължи на навлизането на БПЛП. На практика това е следствие само на ефекта от намаляването на разходите на НЗОК за съответния INN.

Въпреки, че попадат в по-висок ценови диапазон, референтните лекарствени продукти са предпочитано средство за предписване, отпускане и лечение. В съответствие с установените правила за предписване и отпускане на БЛП и БПЛП в България предписването все още е по търговско наименование, а не по INN. БЛП и БПЛП се

предписват по специален ред от комисия от трима лекари с призната специалност в съответната терапевтична област и се издава т.н. „Протокол за скъпоструващо лечение IA“. Този вид предписание е със срок на валидност 6 месеца и също се издава по търговско наименование.

Получените от нас резултати показват, че предписването и отпускането на биоподобни лекарствени продукти е на пренебрежимо ниско равнище – само 4,75% от общото предписание оценено през бюджетните разходи на НЗОК.

На този етап на анализите, бихме могли да предположим, че вероятните причини са – липсата на адекватни национални стандарти за заменяемост/взаимозаменяемост на биологичните и биоподобните лекарствени продукти с биологични и/или биоподобни, предписването по търговски наименования, консерватизъм и недоверие на предписващите към т.н. заместващи терапии, агресивната лекарствена промоция пред медицинските специалисти и др.

Примерът с наличността, достъпността и лекарствената използваемост на Infliximab обаче, показва друга тенденция – липсата на референтен биологичен лекарствен продукт на българския пазар води до незабавното предписване и отпускане на биоподобни лекарствени продукти, като посочените по-горе причини се явяват напълно несъстоятелни.

Въз основа на предоставените данни от проучването сред ревматолозите се оказва, че основните причини за ниското ниво на предписване и ограниченото отпускане на биоподобни лекарства сред специалистите в България е липсата на достатъчно познания и увереност при предписването на тези лекарствени продукти, което допринася за ограничаване на броя на годишно изписваните рецепти за биоподобни лекарствени продукти.

Проучването също така показва, че повечето респонденти са склонни да предписват биоподобни лекарствени продукти на пациенти, които вече са били лекувани с тях, но са по-малко склонни да ги предписват на пациенти, които преди това не са били лекувани с биоподобни лекарствени продукти или с други биологични лекарствени продукти. Това предполага, че сред специалистите може да има опасения и несигуност относно употребата на биоподобните лекарствени продукти, особено сред пациентите, които преди това не са били лекувани с биологични лекарствени продукти.

Резултатите от проучването показват, че има нужда от повече обучителни материали и ресурси, които да подпомагат специалистите в България да подобрят своите познания и увереност при предписването на биоподобни лекарствени продукти, за да се постигне една по-рационална лекарствена употреба, която да бъде в полза на пациентите.

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. В условията на членството на България в ЕС, българските граждани имат гарантирана наличност на качествени, безопасни и ефикасни биологични и биоподобни лекарствени продукти, еднаква с останалите граждани на ЕС.
2. Средната продължителност на времето от РУ на биологичните и биоподобните лекарствени продукти до ефективното им реимбурсиране в България е 180 дни (6 месеца).
3. Налице е гарантирана достъпност на биологични и биоподобни лекарствени продукти.
4. Биологичните продукти са с отлична наличност, достъпност и използваемост на макроравнище, оценено през бюджетните показатели.
5. Включването на биоподобните продукти в системата за реимбурсиране води до намаляване на общите разходи за лечение в рамките на бюджета на НЗОК и осигурява достъп до лечение на по-голям брой пациенти.
6. Въпреки, че попадат в по-висок ценови диапазон, референтните лекарствени продукти са предпочитано средство за предписване, отпускане и лечение.
7. Предписването и отпускането на биоподобни лекарствени продукти е на пренебрежимо ниско равнище – само 4,75% от общото предписание оценено през бюджетните разходи на НЗОК.
8. Примерът с наличността, достъпността и лекарствената използваемост на Infliximab обаче, показва друга тенденция – липсата на референтен биологичен лекарствен продукт на българския пазар води до незабавното предписване и отпускане на биоподобни лекарствени продукти.
9. В българската практика липсват единни и адекватни национални стандарти за заменяемост и взаимозаменяемост на биологичните и биоподобните лекарствени продукти с биологични и/или биоподобни покриващи всички терапевтични области.
10. Сравнителният анализ на фармакотерапевтичните ръководства за лечение на ревматологичните заболявания и заболяванията в областта на гастроентерологията

показва диаметрално противоположно разбиране на данните за качество, безопасност и ефикасност на биоподобните продукти между двете съсловни групи.

- 11.** Анкетното проучване показва недостатъчно добри познания върху биоподобните продукти и липса на увереност в тяхното качество и ефикасност.
- 12.** Навлизането на нови продукти в клиничната практика изисква непрекъснато обучение на медицинските специалисти в посока подобряване и надграждане на познанията и постигане на увереност при предписването на биоподобни лекарствени продукти.
- 13.** Въвеждането на критериите на рационалната лекарствена употреба в клиничната практика трябва да стане задължителен елемент от лекарствената политика.

VII. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР И ОРИГИНАЛНОСТ НА РАЗРАБОТКАТА

1. За първи път в България се провежда проучване на лекарствената употреба на национално равнище и се анализират наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България.
2. За първи път е направен систематичен преглед на научни публикации по стандарт PRISMA за оценка на лекарствената използваемост на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела.
3. За първи път в България се измерва нивото на познание на биоподобни и биологични продукти, съдържащи моноклонални антитела сред медицинските специалисти от реалната практика.
4. Проучването разкрива нови теоретични аспекти на процесите на ценнообразуване и реимбурсиране на лекарствени продукти в солидарните осигурителни системи за здравеопазване.

МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ

1. Разработен е оригинален протокол и дизайн на анкетно проучване за оценка на научни познания, касаещи познаването на нови лекарствени продукти сред лекари от различни специалности.

ПРИНОСИ С НАУЧНО – ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проучването обогатява познанията на медицинските специалисти за практическото приложение и лекарствената употреба на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в световен мащаб.
2. Проучването разкрива влиянието на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела върху системите за ценообразуване и реимбурсиране.
3. Проучването показва наличие на научни и регулаторни проблеми при утвърждането и прилагането в клиничната практика на фармакотерапевтичните ръководства от националните компетентни органи за лечение на различни групи заболявания и тяхното съответствие с ръководствата на научните медицински дружества.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Навлизането на нови продукти в клиничната практика изисква непрекъснато обучение на медицинските специалисти в посока подобряване и надграждане на познанията и постигане на увереност при предписването на биоподобни лекарствени продукти.
2. Въвеждането на критериите на рационалната лекарствена употреба в клиничната практика трябва да стане задължителен елемент от лекарствената политика.

VII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. Stoyanova S, *Yordanov E*, Hristov E, Parvova I, Tzachev H, Petkova V. Availability, Affordability and Drug Utilization of Biosimilar Medicinal Products, Containing Monoclonal Antibodies in Bulgaria. (2021) Journal of Generic Medicines, Vol. 18(1) 42–50 ISSN: 1741-1343, Online ISSN: 1741-7090 doi:[10.1177/17411343211017627](https://doi.org/10.1177/17411343211017627)
2. Nachev N, Stoyanova S, Rangelov A, *Yordanov E*, Hristov E, Parvova I, Petkova V. Retrospective analysis of drug utilization and rational drug use in treatment of essential arterial hypertension in Bulgaria - generic perception. (2022) Journal of Generic Medicines, Vol. 18(2) 88–98. ISSN: 1741-1343, Online ISSN: 1741-7090 <https://doi.org/10.1177/17411343211055896>
3. *Yordanov E*, Parvova I, Hristov E, Petkova V. Evaluation of the drug use of biosimilar medicinal products containing monoclonal antibodies - systematic review. (2022) Journal of Generic Medicines, Vol. 18(3) 145–153. ISSN: 1741-1343, Online ISSN: 1741-7090 <https://doi.org/10.1177/17411343221076371>

Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. Cannavale C, De Rosa A, *Yordanov E*, Hristov E. Comparative analysis of the pricing and reimbursement systems between Italy and Bulgaria.// Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ "Климент Охридски", София, България, 04-05.04.2019 ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN: 2738-8247 Online: <https://pharmconference.com/2019/> , **ДОКЛАД**
2. Cannavale C, De Rosa A, *Yordanov E*, Hristov E. Comparative analysis of the pricing and reimbursement systems between Italy and Bulgaria.// Седми конгрес по фармация с международно участие, 21 – 24 ноември 2019 г., Хотел „Рила“, к.к. Боровец, България. **ДОКЛАД**
3. Стоянова С, *Йорданов Е*, Христов Е, Първова И, Цачев Х, Петкова В. Наличност и достъпност на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България.// Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ "Климент Охридски", София, България, 05-06.10.2022 ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN: 2738-8247 Online: <https://pharmconference.com/2022/> , **ДОКЛАД**
4. Начев Н, Стоянова С, Рангелов А, *Йорданов Е*, Христов Е, Петкова В. Анализ на лекарствената използваемост и рационалната лекарствена употреба при лечение на есенциална артериална хипертония в България.// Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ "Климент Охридски",

София, България, 05-06.10.2022 ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN: 2738-8247 Online: <https://pharmconference.com/2022/> , ДОКЛАД

5. **Йорданов Е**, Христов Е, Първова И, Петкова В. Анализ на лекарствената използваемост на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела – систематичен преглед.// Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ "Климент Охридски", София, България, 05-06.10.2022 ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN: 2738-8247 Online: <https://pharmconference.com/2022/> , ДОКЛАД
6. Неделков Н, **Йорданов Е**, Христов Е, Първова И. Подходи при взаимозаменяемост на биологични и биоподобни лекарствени продукти.// Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ "Климент Охридски", София, България, 05-06.10.2022 ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN: 2738-8247 Online: <https://pharmconference.com/2022/> , ДОКЛАД
7. Мирзоян М, Цветков М, **Йорданов Е**, Христов Е. Стандарти за докладване на данни от клинични проучвания и мета-анализи.// Първа научна конференция за студенти и докторанти "ФармаНова" Фармацевтичен факултет, МУ – София, България, 16-17.12.2022 ДОКЛАД
8. Милева А, Цветков М, **Йорданов Е**, Христов Е. Сравнителен анализ на системите за ценообразуване и реимбурсиране между Германия и България.// Първа научна конференция за студенти и докторанти "ФармаНова" Фармацевтичен факултет, МУ – София, България, 16-17.12.2022 ДОКЛАД

Други:

1. Седми конгрес по фармация с международно участие, 21 – 24 ноември 2019 г., Хотел „Рила“, к.к. Боровец, България.
Награда „Най-добър орален доклад на докторант или млад учен“.
2. **Награда "Алма Матер"** за учебната 2019/2020 година със заповед на Ректора № РД-27-1596 от 20.11.2020 г.
3. Емил Христов, Емануил Йорданов. **Проект 3717/2022**. Сравнителен анализ на системите за ценообразуване и реимбурсиране между Италия и България, Ръководител, Целево финансиране от държавен бюджет. ФНИ СУ "Св. Климент Охридски"