

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“**

Проф. Асена Христова Сербезова, дф

**РЕГУЛАТОРНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ
НА ДОСТЪПА ДО ЛЕКАРСТВА-СИРАЦИ**

Автореферат на дисертационен труд за присъждане
на научна степен „Доктор на науките“

Направление: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.4. Обществено здраве

**Докторска програма: „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“**

София, 2023

Дисертационният труд съдържа 294 страници, 39 таблици, 44 фигури, 2 схеми и 3 приложения. Библиографската справка съдържа 449 литературни източника, от които 34 са на български език.

Публичната защита ще се състои на 03.11.2023 от 14 часа УМБАЛ “Царица Йоанна”, ул. “Бяло Море” № 8.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Деканата на Факултета по обществено здраве, ул. “Бяло Море” № 8.

Състав на научното жури:

1. Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн – вътрешен член за МУ-София;
2. Проф. д-р Анжелика Велкова-Монова, дмн - вътрешен член за МУ-София;
3. Проф. д-р Ралица Златанова-Великова, Ръководител Катедра Здравна политика и мениджмънт, Факултет по обществено здраве “Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн” вътрешен член за МУ-София;
4. Проф. д-р Елена Шипковенска, дм - външен член за МУ-София;
5. Проф. д-р Кънчо Чамов, дм - външен член за МУ-София;
6. Проф. д-р Сашка Попова, дм - външен член за МУ-София;
7. Проф. д-р Никола Събев, дмн - външен член за МУ-София, Декан на факултет по обществено здраве, Русенски университет “Ангел Кънчев”.

Резервни членове на научното жури:

- Проф. Магдалена Александрова - вътрешен член за МУ-София, Декан на Факултет по обществено здраве “Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”
- Проф. д-р Мария Семерджијева, дм – външен член за МУ-София, Декан на Факултет по обществено здраве, МУ-Пловдив.

Номерацията на таблиците и фигурите не отговаря на номерацията в дисертацията.

Благодарности

Издавам благодарности на всички мои колеги, които са участвали в проучванията и публикациите, включени в настоящия дисертационен труд и лично на докторантите, на които имах честта да бъда ръководител – доц. Мария Камушева, дф и д-р Веска Гергова, дм. Изследванията в областта на редките заболявания не са по силите на нито един учен самостоятелно, а са резултат от мултидисциплинарен подход и отдаденост, и всеки един от участниците е допринесъл по своя уникален начин за качеството и признанието на публикуваните трудове. Научната работа е част от дълъг път, който представлява сътрудничество и работа в екип, а материята на лекарствената регулация е сложна и деликатна и има много възможности за създаването на по-добър свят за хората с редки заболявания.

Благодарности и за моите учители и вдъхновители, от които искам да открия проф. Цекомир Воденичаров, дмн и проф. Генка Петрова, дфн, които не само запалиха интересът ми към общественото здраве и социалната фармация, но и продължиха да ми оказват привилегията да бъда част от техния свят на любов към науката, иновативен дух и постоянство. Те са мой пример за творческа младост и дух, които се опитвам да предавам нататък.

Специални благодарности на моето семейство, и най-вече на моите деца и съпруг за подкрепата и куража, които ми даваха, за да не загубя ориентира към науката в динамичното ми ежедневиe на майка и съпруга.

Посвеждавам този труд на Алекс Керемидчиев, останал завинаги в света на дъщеря ми на 14 години - години, които бяха белязани от мечти, химия и рядкото заболяване, което носеше със себе си – синдром на Марфан. Известно е, че със синдром на Марфан е бил и 16-ият президент на САЩ Абрахам Линкълн, който не само, че е водил пълноценен живот, а и е ръководил страната си по време на Гражданската война през 1861-1865 г. Алекс обаче бе роден и живееше в несъвършения свят на хората с редки заболявания в България.

Този дисертационен труд изследва предизвикателствата пред хората с редки заболявания и достъпът им до лечение в България, като анализира европейските практики и прави опит за формулиране на някои препоръки за подобряване на живота на хората с редки болести чрез инструментариума на лекарствената регулация, което следва да бъде държавна политика, подкрепена от медицинските специалисти и обществото.

Въведение

На пръв поглед, редките заболявания засягат малък процент от населението. Дълго време лекари, изследователи и политици не са поставяли акцент на редките заболявания и не е имало обществена здравна политика по отношение на въпросите, свързани с тях. Медицината и фармацията постоянно се развиват, знанията се допълват и надграждат, променят се и консенсусите за лечение на редица заболявания. До скоро нелечими болести и смъртоносни състояния са вече преодолими или предотвратими благодарение на все по-иновативните открития в медицината и фармацията. Въпреки огромните усилия, науката все още не е разгадала напълно механизмите за лечение на онкологичните и автоимунните заболявания, тежки вирусни инфекции, невродегенеративни състояния и други, а за повечето редки заболявания няма ефективно лечение.

Стремежът на фармацевтичните компании и академичната общност да се намери решение за тези непосредствати нужди е огромен. Лечението на редките болести също не прави изключение от тази тенденция, но то представлява една предизвикателна в много аспекти област от здравеопазването. Част от тези аспекти са разгледани във въведението на настоящия дисертационен труд.

Научните изследвания в областта на редките заболявания са затруднени поради малкия размер и разпръснатостта на хората с дадено рядко заболяване и поради тази причини организацията и провеждането на клинични изпитвания са истинско предизвикателство. Редките болести често са недиагностицирани, поради липса на знания и опит с тях.

Ако всички хора с редки болести живееха в една държава, то това би била третата по големина нация в света. Хората с редки заболявания и техните семейства постоянно се изправят пред бариери от различно естество. Малкият брой хора страдащи от дадено рядко заболяване представлява сериозно предизвикателство пред организацията и провеждането на клинични изпитвания и натрупването на епидемиологични данни. Много медицински специалисти и застрахователи не познават редките заболявания и изпитват затруднения в намирането на основна информация за тях.

В света на редките болести има изключително много предизвикателства и препятствия пред ефективното им лечение и едно от тях е наличността и достъпността (във физически аспект) на лекарствените продукти за лечение на редки болести – т.нар.

лекарства-сираци. Много пациенти изпитват и финансови затруднения във връзка с осигуряването на необходимото лечение и грижа.

Държавите-членки на ЕС осигуряват в различна степен достъп до диагностика, лечение и рехабилитация на хората с редки заболявания и тези услуги варират в своите достъпност и качество между отделните държави. В зависимост от това, в кой регион се намират, гражданите на ЕС имат различен достъп до експертни консултации и възможности за грижа (не само за лечение, но също така и за социална и психологическа подкрепа). Има държави-членки, които успешно отговарят на всички предизвикателства, пред които са изправени във връзка с осигуряването на навременно и адекватно лечение на редките болести и имат цялостна (холистична политика в тази област), докато други все още не са обмислили и въвели в законодателството си и медицинската и регулаторна практика всички възможни решения и разбира се, бележат частични и единични успехи в лечението само на някои определени заболявания.

Предмет на настоящия дисертационен труд е проучване на достъпа до лечение на редките болести с лекарства-сираци в България, в контекста на сравнението на достъпа до тези лекарствени продукти в няколко различни типа държави – “стара” държава-членка на Европейския съюз (ЕС) с изградена солидарна социална система, две съседни държави-членки на ЕС (Гърция и Румъния) и държава, която не е член на ЕС (Сърбия). Разгледани са и различните регулаторни подходи за осигуряване на по-бърз достъп до лекарствата-сираци (ускорени процедури за разрешаване за употреба на лекарствата-сираци; генерично предписване и генерична замяна и състрадателна употреба), както и за преодоляване на съществуващите бариери пред навременното и адекватно лечение на известните редки болести. Направено е сравнение между законодателството за лекарства-сираци в САЩ и ЕС, както и анализ на нормативната рамка за лечение на редките болести в България през призмата на осигуряване на достъп до лекарствата-сираци и идентифицирането на възможностите за подобрене на достъпа на хората с редки болести до необходимата им фармакотерапия. Достъпността до лекарства-сираци е разгледана в един времеви отрязък от 12 години, като е проследена динамиката в част от изследваните държави и е направен опит да се обяснят тенденциите с промени в съответното лекарствено законодателство. За подобряване на достъпа до терапия за редките болести в България, е поставен акцентът върху мерки, които могат да улеснят процесите на ценообразуване и реимбурсиране, както и възможностите за ранен достъп (състрадателна употреба и клинични изпитвания) и замяна с биоподобни алтернативи в ситуации, когато това е необходимо.

Изборът на темата на настоящия труд е продиктуван от националните специфики, които съществуват в ценообразуването и реимбурсирането на лекарствата в държавите-членки на ЕС (включително и на лекарствата-сираци), както и в осигуряването на възможности за лечение чрез състрадателна употреба и широко отразяване в публичното пространство на нерешените проблеми на хората с редки болести. Това поражда нуждата от сравнителен анализ на добрите практики, които съществуват в държавите-членки на ЕС и ситуацията с осигуряването на лечение за редките болести в България и систематизиране на подходящите за страната ни решения.

Цел, задачи, материали и методи

Цел и задачи

Цел на дисертационния труд е да се проучат възможностите, които предоставят регулаторните подходи за подобряване на достъпа до лекарства за лечение на редки болести в България. Тази цел е постигната чрез следните задачи:

1.Извършването на сравнителен анализ на регулаторните подходи при разрешаване за употреба на лекарства-сираци между Европейския съюз (ЕС) и САЩ, с цел установяване на общите тенденции и предимства от перспективата за по-бърз достъп на пациентите до иновативни терапии на редки болести чрез:

-анализ на литературата по отношение на историческото развитие на концепцията за регулации в сферата на лекарствата сираци.

-сравнителен анализ на законодателството в двата региона по отношение на общата регулаторна рамка при лекарствата-сираци; специфичните подходи и процедури при разглеждането и оценката на лекарствата-сираци и законодателно регламентиранияте стимули и облекчения за спонсорите при разработването на лекарства-сираци;

-анализ на лекарствата-сираци, получили разрешение за употреба в двата региона за конкретен период от 18 години (31.01.2000 г.- 01.01.2018г.);

-анализ на предимствата и недостатъците на настоящите регулаторни подходи в двата региона чрез SWOT анализ и очертаване на възможните бъдещи тенденции.

2.Проучване на нормативните изисквания за лечение с лекарства-сираци в България чрез:

-законодателен анализ на процедурите, които определят лечението на редките болести в България;

-преглед на научната литература и специализирани сайтове на публикации, които анализират лечението на редките болести в България.

3.Анализиране на достъпа до лекарства-сираци в България и делът на биотехнологичните лекарствени продукти чрез:

-анализ на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България за наличието на лекарства-сираци и сравнение с разрешението по централизирана процедура лекарствени продукти;

-преглед на кратките характеристики на лекарствата-сираци, включени в ПЛС в България с цел установяване на това кои лекарства са произведени по биотехнологични методи и определяне на техния относителен дял в ПЛС.

4.Извършването на сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България и други държави от ЕС, като се изберат държави с различна покупателна сила чрез:

-сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния;
-сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция;
-проследяване на дванадесет годишен тренд на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния.

5.Проучване на практиките за осигуряване на достъп до необходимото лечение чрез програми за състрадателна употреба в различни държави от ЕС, като се извърши сравнителен анализ между няколко държави-членки на ЕС чрез:

-литературен обзор с акцент върху регулацията на програмите за състрадателна употреба;

-проучване на актуалните програми за състрадателна употреба в различни държави-членки на ЕС;

-сравнителна оценка между груповите програми за състрадателна употреба и тези за индивидуални пациенти;

-анализ на етичните аспекти на приложението на лекарства за състрадателна употреба;

6. Проучване на регулацията на клиничните изпитвания като възможност за подобряване на достъпа до необходимото лечение за редките болести чрез:

-анализ на възможността и практиката за провеждане на децентрализирани клинични изпитвания в избрани държави-членки на ЕС;

-анкетно проучване сред пациенти и родители на деца с редки заболявания относно участието им в клинични изпитвания като възможност за лечение;

-SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания.

7. Проучване на практиките за генерично предписване/заместване при лекарства-сираци чрез преглед на политиките за генерична субституция в различни държави с фокус върху държавите-членки на Европейския съюз и очертаване на основните подходи при замяната с генерични и биоподбни продукти.

8. Проучване на влиянието на недостига на лекарствени продукти върху системите на здравеопазване, както и извършването на анализ на причините за недостиг на лекарствените продукти чрез:

-преглед на литературата, включваща публикации, които описват ситуации с недостиг на лекарствени продукти на международно, регионално и национално равнище;

-преглед на съответната нормативна уредба, официални интернет страници на лекарствени агенции, професионални организации (FIP; European Hospital Pharmacists Associations (EAHP) и др.) и пациентски организации (напр. European Public Health Alliance).

Материали и методи

Обектът на изследванията в дисертационния труд е регулаторната рамка на лекарствата за лечение на редки заболявания в САЩ, ЕС и България, както и в избрани държави в Европа. Предмет на проучванията са физическата и финансовата достъпност на лекарствата за лечение на редките болести.

При разработването на отделните части на дисертационния труд са използвани следните разнообразни методи:

Методи и материали за събиране на необходимата информация

1. Анализ на законодателни документи

Приложен е при оценката на законодателството в САЩ, ЕС, България, Сърбия, както и избрани държави-членки на ЕС (Гърция, Румъния, Швеция). Документите са анализирани от гледна точка на техния обхват, историческо развитие, основни промени и изисквания, като е направен и сравнителен анализ между отделните региони и държави.

2. Анализ на бази данни

Използвани са публично-достъпните бази данни от следните международни и национални източници: European Medicines Agency (EMA) website (register of Designated Orphan Medicinal Products, list of European Public Assessment Reports (EPARs), list of Class Waivers); European Commission (EC) Community Register of medicinal products; Food and Drug Administration (FDA) databases FDA Orphan Drug Designations and Approvals и Orphanet. Прегледани са и интернет страници на лекарствени агенции, професионални организации (FIP; European Hospital Pharmacists Associations (EAHP) и др.) и пациентски организации (напр. European Public Health Alliance).

3. Литературен преглед на научни публикации

Извършен е литературен преглед на:

- разликите във възприетата терминология за редки болести и лекарства-сираци, разбирането и изискванията към тях и политиките за регулирането им;
- историческото развитие в сферата на регулациите за лекарства-сираци в Европейския съюз и САЩ;

Проведено е търсене по ключови думи в Medline, PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar, като са използвани следните ключови думи “rare diseases, orphan drugs, orphan medicines, orphan drug regulation, orphan drug designation, orphan drug legislation, orphan drug indication, orphan medicines indication, Orphan Drug Act, EU orphan drug statistics, compassionate use, drug shortage, shortage of medicines, shortage of orphan drugs”.

Публикациите са прегледани и анализирани от перспективата на техните изводи и коментари относно осигуряването на достъпа на хората с редки заболявания до лекарства-сираци.

4. Анкетни проучвания

Проведени са две анкетни проучвания:

- сред държави от ЕС/ЕИП за установяване на тенденциите в процесите на провеждане и децентрализиране на клиничните изпитания;
- сред 22 родители на деца с редки заболявания и възрастни пациенти с редки заболявания относно тяхната нагласа за участието им в клинични изпитвания.

5. Достъп до обществена информация

За целите на анализа на причините за недостиг на лекарствени продукти на територията на България е използван достъп до обществена информация по съответния закон, като източник на информацията е Изпълнителната Агенция по Лекарствата.

Методи за обработка на информацията

Използваните статистически методи са таблична систематизация на данни; обработка на анкетните проучвания, чрез изчисления на относителни дялове; графичен анализ – за визуализация на получените резултати и алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

Тези методи са приложени за:

- дескриптивната статистика на лекарства-сираци, получили разрешение за употреба в двата региона регистрирани респективно в “Community Register of Orphan Medicinal Products for human use” и в “FDA Orphan Drug Designations and Approvals”.
- емпирично проучване на разрешенията за употреба при лекарства-сираци между FDA и ЕМА – брой определяния на статут на лекарство-сирак и разрешения за употреба за период от 01.01.2000 г. до 01.01.2019 г.;
- оценката на дела на биотехнологичните лекарствени продукти сред реимбурсираните лекарства-сираци в България);
- оценката на достъпа до лекарства за лечение на редки болести в ЕС, България, Румъния, Гърция и Швеция.

За оценка на достъпа до лекарствата-сираци е приложена тристъпкова методика:

- анализ на списъка с лекарства-сираци в ЕС (с предварителен и последващ статут на лекарство-сирак;

- анализ със списъците с реимбурсирани лекарствени продукти (позитивни лекарствени списъци) в проучваните държави;
- сравнение на съдържанието на националните позитивни лекарствени листи със списъка с лекарства-сираци, налични в ЕС;
- информацията от докладите от GMP-инспекции, проведени на територията на България за периода 2016-2017 г.

Методи за систематизиране на информацията

Приложен е SWOT-анализ на настоящите регулаторни практики в областта на лекарствата-сираци в САЩ и ЕС, с акцент върху наличието, достъпността и реимбурсирането и SWOT анализ на клиничните изпитвания при деца и пациенти с редки заболявания.

Според целта на проучването са структурирани, систематизирани и анализирани най-важните резултати и изводи от всяко проведено проучване.

Резултати

Поради ограничения обем на автореферата, са представени части от избрани проучвания.

1. Сравнителен анализ на разрешенията за употреба на лекарства-сираци в ЕС и САЩ за периода 2000 г. – 2018 г. вкл.

Избраният период за сравнение обхваща 18 години. Това е времето от внедряването на законодателството в областта на лекарствата-сираци и редките болести в ЕС през 2000 до 2018 г. включително. През 2018 от Европейската комисия (ЕК) дава 22 нови разрешения за употреба за лекарства-сираци. Така общата бройка на разрешенията за употреба в ЕС на лекарства-сираци, от въвеждането на законодателството през 2000 г. е 164 (*Таблица 1*).

Таблица 1. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци в ЕС по години

Година	Брой подадени заявления за статут	Брой положителни становища на COMP	Брой решения на ЕК	Брой РУ за лекарства сираци
2000	72	26	14	0
2001	83	62	64	3
2002	80	43	49	4
2003	87	54	55	5
2004	108	75	73	6
2005	118	88	88	4
2006	104	81	80	9
2007	125	97	98	13
2008	119	86	73	6
2009	164	113	106	9
2010	175	123	128	4
2011	166	111	107	5
2012	197	139	148	10
2013	201	136	136	7
2014	329	196	187	15
2015	258	177	190	14
2016	329	220	209	14
2017	260	144	147	14
2018	235	163	169	22
ОБЩО ЗА ПЕРИОДА	3210	2134	2121	164

Забележка: 447 решения на ЕК са премахнати от регистъра по желание на спонсора (административни причини или прекратяване на програмата за разработване), а 41 са премахнати поради изтичане на периода на пазарен ексклузивитет.

Въпреки леко намаления брой подадени заявления и, съответно положителни становища и решения на ЕК в последните години на изследвания период, се наблюдава стабилна тенденция на увеличаване на броя лекарства-сираци, получили разрешения за употреба (Таблица 2).

Таблица 2. Брой заявления за статут и разрешения за употреба за лекарства сираци в САЩ по години (www.accessdata.fda.gov)

Година	Брой подадени заявления за статут	Брой одобрения на статут	Брой РУ за лекарства сираци
2000	-	65	14
2001	-	68	6
2002	-	50	14
2003	-	80	12
2004	-	110	14
2005	-	100	20
2006	-	131	24
2007	-	101	16
2008	-	142	17

2009	-	136	20
2010	-	164	15
2011	-	195	26
2012	-	194	26
2013	-	257	33
2014	-	290	51
2015	-	351	49
2016	551*	333	40
2017	715	477	81
2018	658	335	94
ОБЩО ЗА ПЕРИОДА	1924*	3579**	572

*Данните се събират и обобщават от FDA от април, 2016 и не са налични за предходни периоди.

**Бройката не включва изтеглени заявления за статут.

Видно е, че САЩ продължават да имат водеща роля по отношение на общия брой решения за присъждане на статут на лекарство-сирак, както и на издадените разрешения за употреба. Средно аритметично за година САЩ водят с 188 решения за статут и 30 разрешения за употреба, в сравнение с 111.6 и съответно 8.6 за ЕС. Само през 2017 г. FDA одобрява 80 нови показания за лекарства-сираци и 57 само през първите 8 месеца на 2018 г., като това са най-високите бройки от влизането в сила на законодателството през 1983 г.

Възможните обяснения за повечето одобрения на статут и издадени разрешения на лекарства-сираци в САЩ биха могли да бъдат търсени в следните направления:

- По-рестриктивни изисквания в ЕС за получаване на статут на лекарство сирак - изискването на ЕМА за съществена полза спрямо наличните терапии към времето на даването на статут. Тъй като FDA не поддържа база данни с броя на заявленията, а тези данни са налични в ЕМА, не би могло да се направи директно сравнение на броя подадени заявления.
- Особености на въведените стимули. Пазарният ексклузивитет, гарантиран от ЕС е с 3 години по-дълъг и въпреки това, резултатите са в полза на САЩ. Звучи парадоксално, но е възможно този по-дълъг период на защита в комбинация с изискването за съществена полза да възпрепятства новите заявления при показания, където вече има одобрен един продукт. Финансовите стимули под формата на данъчни облекчения и възможности за допълнително финансиране в САЩ са по-добри от предоставяната финансова подкрепа в отделните държави членки, тъй като тези мерки са обект на национална регулация в ЕС.

- 17 годишното законодателно предимство в САЩ води след себе си и по-голям опит при оценяването на лекарства сираци от една страна, но и в самия процес на разработване и подготовка на документацията от страна на фирмите заявители.

Стабилният ръст на разрешенията за употреба в областта показва, че фармацевтичният сектор активно се възползва от механизмите и преференциите, определени в законодателството, като все повече редки показания намират своето терапевтично решение. Фокусът на големите фармацевтичните компании все повече се измества към разработване или финансово участие в проекти за разработване на терапии за редки болести, като близо половината от новите лекарствени продукти, пуснати на пазара в САЩ през 2017 г. са лекарства-сираци.

2. Общ преглед на достъпа до пазара на лекарства-сираци след разрешаване за употреба – тенденции в САЩ и ЕС

Разрешаването за употреба е изключително важна, но само първа стъпка за достигане на лекарствата-сираци до пациентите. За да получат достъп пациентите, в конвенционалния случай лекарството-сирак трябва да премине през процесите на ценообразуване и реимбурсация, които също имат своите административни изисквания и срокове.

В това отношение САЩ е облагодетелствана с по-бърз достъп. Системата на здравеопазване в САЩ е уникална сред напредналите индустриализирани страни. САЩ няма унифицирана здравна система, няма универсално здравно обслужване и едва наскоро влиза в сила законодателство, задължаващо задължително включване в системата на здравните грижи за почти всички граждани. За разлика от класическите модели, въведени и познати в Европа, здравната система на САЩ може най-добре да се опише като хибридна система. През 2014 г. 48 % от разходите за здравеопазване в САЩ идват от частни фондове, като 28 % идват от домакинства, а 20 % - от частен бизнес. Федералното правителство представлява 28 % от разходите, а държавните и местните правителства - 17 %. Повечето здравни грижи, дори и публично финансирани, се предоставят от частен сектор. Няма единна национална система за здравно осигуряване. Съединените щати разчитат преди всичко на работодателите доброволно да осигуряват здравноосигурително покритие на своите служители и лица на издръжка; правителствените програми са ограничени до възрастните хора, инвалидите и гражданите с ниски доходи. Всички тези частни и публични здравноосигурителни програми се различават по отношение на покритите обезщетения, източниците на

финансиране и плащанията на доставчиците на медицински грижи. Всяка една от тях има свои специфични методи и условия на договаряне с фармацевтичните компании.

Достъпът на пациентите до терапия се определя до голяма степен от индивидуалните им планове и покрития на здравна застраховка. В ЕС ситуацията е далеч по-сложна, тъй като няма единно законодателство в областта на ценообразуването и реимбурсиране, а само общи насоки. Тъй като ЕС е съюз от държави с различна степен на икономическо развитие, финансови възможности и политическо устройство, регулирането на цените и реимбурсирането е обект на националното законодателство на държавите-членки.

От 5-те водещи икономики на Европа, най бързо достъпни са лекарствата-сираци в Германия и Франция, докато в Обединеното кралство, Испания и Италия се налагат допълнителни реимбурсни изисквания и рестрикции. Данните за Обединеното кралство сочат, че по-малко от 50% от лекарствата-сираци се финансират от националната здравна система, като една трета от тях се препоръчва за финансиране от NICE.

В Германия лекарствата, получили разрешение за употреба, получават и реимбурсиране. От 2011 г. са въведени оценка и договаряне между фармацевтичните фирми и здравните фондове. В другите страни от най-развитите 5 пазара, като среден срок от получаване на разрешение за употреба до положително реимбурсно становище в Италия и Франция могат да се посочат съответно 18.6 и 19.5 месеца.

Анализ на времето, необходимо от разрешаването за употреба до решението за реимбурсиране на на лекарства-сираци с онкологични и неонкологични показания, показва тенденция за по-дълъг период при неонкологичните лекарства-сираци в сравнение с онкологичните при някои различни институции, отговорни за оценка на здравните технологии. За сравнение могат да се посочат Scottish Medicine Consortium (SMC) (26 спрямо 19 месеца), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Австралия (PBAC) (23 спрямо 16 месеца). Само в случая на National Institute for Health and Care Excellence (NICE), периодът за оценка на лекарствата с не-онкологични показания е по-кратък от тези с онкологични (36 спрямо 24 месеца).

В тази връзка може да се направи извод, че въвеждането на специфично законодателство в областта на разрешаването за употреба на лекарства-сираци и гарантирането на равен достъп на пациентите до тях е изпълнило ролята си, но не в пълна степен в различните държави, поради националните особености на системите за ценообразуване и реимбурсиране.

3. Проучване на нормативните изисквания за лечение с лекарства-сираци в България

Основното законодателство, регламентиращо лечението на редки болести в България е представено в Таблица 3.

Таблица 3. Законодателство за редки болести в България от 2004 г. досега

Нормативен документ	Обхват и касателство с редките болести и лекарствата-сираци
Закон за здравето	Урежда обществените отношения, свързани с опазването на здравето на гражданите. Регламентира генетичния скрининг за редки болести.
ЗЛПХМ	Разрешаване употребата, производството, клинични изпитвания; търговията на едро и на дребно с лекарствени продукти. Паралелен внос на лекарствени продукти. Реклама на лекарствата продукти. Проследяване безопасността на пуснатите на пазара лекарствени продукти. Ценообразуването и изготвяне на позитивен лекарствен списък. Проследяване на ефекта от терапията с лекарствени продукти. Дава определение за рядко заболяване и лекарство-сирак. Процедура за разрешаване за лекарства-сираци. Дава правното основание за програмите за състрадателна употреба на лекарствата (разгледана в раздел IV.6.).
Наредба 38 от 16 ноември 2004 г. Отменена през 2020 г.	Регламентира заболяванията, включително редките болести, за които се заплащане домашното лечение. За да бъде заплатено лечението по Наредба 10/2009 г. е необходимо първо съответното заболяване да бъде включено в Наредба 38 от 16 Ноември 2004 г.
Наредба 22/2005 г. (отменена 2009 г.)	Определя критериите, условията и редът за определяне на лекарствен продукт като продукт, предназначен за диагностика, профилактика или лечение на редки заболявания. Регламентира условията и редът за разрешаване за употреба на лекарствен продукт.
Наредба 34 от 25 ноември 2005г.	Определя реда на предписване и отпускане на част от лекарствените продукти, които се използват за лечение на редки болести. Преди 2011 г. това бяха повечето лекарства за лечение на редки болести.
Наредба 10 от 24 Март 2009 г.	Урежда заплащането на домашното лечение с лекарствени продукти. Разгледани са правилата за подаване на заявление за включване на ЛП в позитивния лекарствен списък на България. (обн., ДВ, бр. 24 от 31.03.2009). През 2013 г. се създава Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, който взема решение за включването на даден лекарствен продукт в ПЛС.
Национална програма за редките болести в България 2009-2013 г.	Изграждането на регистри за отделните редки заболявания, на референтни центрове и акцентиран върху профилактичните мероприятия. Тясно сътрудничество между медицинските специалисти и пациентските организации не само на местно, но и на международно ниво.
Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти от 2013 г.	Наредбата урежда условията и правилата за регулиране на цените на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, включвани в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащани с публични средства; условията и правилата за регулиране на пределните цени на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, които не са включени в ПЛС, при продажбата им на дребно и условията, правилата и критериите за включване, промени и/или изключване на лекарствени продукти от ПЛС. Също така урежда условията, правилата и критериите за поддържане на реимбурсията статус на лекарствените продукти, включени в ПЛС, както и редът за постъпване на договорите за предоставяне на отстъпки за лекарствените продукти по чл. 45, ал. 10, 13 и 21 от Закона за здравното осигуряване (ЗЗО) и на споразуменията по чл. 262, ал. 12 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), преразглеждането на реимбурсията статус на лекарствените продукти, условията и редът за оценка на здравните технологии, както и условията, редът и критериите, по които се определят лекарствените продукти, за които се проследява ефектът от терапията, срокът и лечебните заведения, в които се извършва.

Наредба 16/2014 г.	Наредбата определя условията и редът за регистриране на редките заболявания; редът за създаване, обозначение и функциониране на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания и условията и критериите за участие на лечебните заведения в европейски референтни мрежи.
Наредба № 9 от 1 декември 2015 г.	Урежда условията и редът за извършване на оценка на здравни технологии (ОЗТ). По-късно тази наредба е отменена и ОЗТ преминава в НСЦРЛП.

В България първата наредба, която поставя законодателни рамки за лекарствата за лечение на редки заболявания – тяхното обозначаване като такива на национално ниво и получаването на разрешение за употребата им – е Наредба №22 от 18 Юли 2005 г. за условията и реда за разрешаване за употреба на лекарствени продукти, предназначени за лечение на редки заболявания. Специална комисия в ИАЛ взема решение за обозначаването на лекарствените продукти като лекарства-сираци след оценката им по критерии, описани в наредбата. Наредбата от 2005 г. се доближава в голяма степен до изискванията на ЕС в сферата на разрешаването на лекарствата-сираци за употреба. По подобие на Регламент 141/2000 на ЕП и Съвета, и в Наредба №22 е посочена възможността възложителя да получи съдействие, оказване на експертна помощ и съвети преди подаване на заявления за получаване на разрешение за употреба. С приемането на страната ни като пълноправен член на ЕС, българското законодателство се хармонизира с европейското, което доведе до обнародването на нов закон за лекарствата през 2007 г. и отмяна на подзаконовите нормативни актове действащи на основание на стария закон. През **2009** г. тази наредба се отменя.

Според Националната програма за редки болести (**2009 г.-2013 г.**), единствена към този момент (няма ново издание на програмата вече около 10 години), хората с редки болести в България са около 400 000 – 450 000 . Те могат да се обърнат към 6 центъра на територията на страната, които предлагат диагностика и лечение на редките болести. Създадената в България Национална програма за редките болести 2009-2013г. (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания) е приета на 27 ноември 2009 г. и е една от първите програми в областта в рамките на Европейския съюз. След Франция, която има реализирани две последователни програми – от 2005 до 2008 г. и от 2011 до 2014 г., след Гърция, чиято програма обхваща периода 2008-2011г., Португалия с план от 2008 г., Испания – от 2009 г., България се явява следващата страна в Общността последвала препоръките от страна на ЕС за създаване на Национални програми за редките болести.

До 01.03.2011 г. заплащането на лекарства за редки заболявания, трансплантирани пациенти и за поддържаща хормонална терапия на болни от злокачествени заболявания

до се извършва съгласно Наредба 34 от 25 ноември 2005г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на български граждани, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване. Съгласно тази наредба се заплащат и лекарствата за лечение на злокачествените заболявания, на инфекциозни заболявания, на болни с бъбречна недостатъчност на диализно лечение и на психически и поведенчески разстройства.

Министърът на здравеопазването определя комисия, която съставя списък със заболяванията по МКБ, ЛП по INN и лекарствена форма и алгоритмите за лечение. На база на отчети (за срок 2 месеца), изготвени от ръководителя на болничната аптека, комисията изготвя списъка, който се утвърждава от министъра на здравеопазването. В списъка се посочва кои лекарства подлежат на последващ контрол от централната комисия към МЗ.

Друга комисия също определена със заповед на министъра, изработва критерии, съгласно които определя ежегодно лечебните заведения-крайни получатели по тази наредба, с които МЗ сключва договор. МЗ на базата на получените заявки от съветните лечебни заведения, провежда тръжни процедури по Закона за обществените поръчки. Така въз основа на договори, сключени по реда на ЗОП се осигуряват лекарствени продукти, медицинска апаратура и медицински изделия по Наредба 34. МЗ разпределя пропорционално лекарствените продукти до съответните лечебни заведения, направили заявките, в рамките на договорените за годината количества.

През 2011 г. лекарствата за трансплантиране и хора с редки болести преминават в обхвата на НЗОК. Това става с промяна в Наредба 34, Наредба 38 и Наредбата за включване на лекарства в Позитивния списък. Редките заболявания се включват в Наредба № 38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично. Във връзка с промените се изменя и списъка с лекарства, които НЗОК заплаща по Наредба 10 от 24 Март 2009 г. за условията и реда за заплащане на ЛП по чл.262, ал.4, т.1 от ЗЛПХМ, на медицинските изделия и на диетичните храни за медицински цели. НЗОК изготвя изисквания за лечение на съответните заболявания, указания за пациента във връзка с новата процедура за получаване на лекарства от пациенти с посочените по-горе заболявания. Аптеките, които желаят да отпускат лекарствени продукти за тези заболявания, сключват договор с НЗОК и се снабдяват от търговците на едро. На база протокола и рецептурната книжка, личният лекар издава едномесечна рецепта или

тримесечна (за хормонална терапия на хормоно-зависимите тумори) със срок на валидност 15 дни. Това е и редът за лекарствата, предназначени за редки болести.

За да бъдат заплатени обаче лекарствата е необходимо заболяванията, за които са предназначени да бъдат включени в Наредба 38 от 2004 г. През 2020 г. тази наредба се отменя. Причините за отмяната на наредбата са свързани с приетото изменение в чл. 45, ал. 3 от Закона за здравното осигуряване от 2015 г. и свързаните с това промени в правомощията на министъра на здравеопазването за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели. При преди действащата нормативна уредба министърът на здравеопазването определя с наредба критериите, по които се включва дадено заболяване в реимбурсния списък на НЗОК на продукти за домашно лечение, а Надзорния съвет на НЗОК е органът, който определя с решение самия списък въз основа на утвърдените критерии. Промяната на този механизъм и нейния ефект върху достъпността на лекарствените продукти за лечение на редки болести в България са разгледани по-долу.

През **2013** г. България прекрати създаването на Национален план за редки болести. Към момента все още се възприема, че действащата наредба за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания, обхваща всички проблеми, пред които са изправени българските пациенти с такива диагнози.

Съществена нормативна промяна е влизането в сила на Наредба 16/2014 г. за създаването на експертни центрове и референтни мрежи за редките заболявания, което създава предпоставки за подобряване на цялостната медицинска грижа за пациентите с редки заболявания. Към **2017** г. официално са регистрирани 12 експертни центъра за пациенти с коагулопатии и редки анемии, генетични неврологични и метаболитни заболявания, вродени сърдечни малформации, белодробна артериална хипертония, дистонии, първични имунни дефицити, болест на Фабри, наследствени метаболитни заболявания на черния дроб, редки ендокринни болести, хипопитуитаризъм, синдром на Кушинг с хипофизарен произход, акромегалия и хипофизарен гигантизъм, хорея на Хънтингтън, редки заболявания в педиатрията. Публикуван е официален списък с редките заболявания, които са диагностицирани на територията на България, който периодично бива допълван след становище на създадената Комисия по редки заболявания към МЗ.

В България изискванията за реимбурсиране на лекарствата-сираци са същите като за други лекарствени продукти; инициативата за реимбурсиране идва основно от притежателите на разрешения за употреба на лекарствата. Националният съвет по цените и реимбурсиране на лекарствените продукти е отговорен за окончателното решение за реимбурсиране, както и за нивото на реимбурсиране. Повечето лекарства-сираци се финансират от бюджета на Националната здравноосигурителна каса, но някои от тях се финансират от болничните бюджети. Лекарствата-сираци трябва да бъдат включени в приложение I (или приложение II) към публично достъпния списък с одобрени лекарства. Нивото на реимбурсиране зависи от вида на заболяването, вида на лечението (основно, симптоматично, палиативно или друго) и бюджетните средства, отпуснати за закупуване на лекарствения продукт. Степента на реимбурсиране на лекарства-сираци обикновено е 100% или в някои редки случаи 75%. В процеса на реимбурсиране, вземащият решение извършва допълнителна оценка въз основа на тежестта на рядкото състояние, наличието на алтернативен продукт и разходите за пациента, ако лекарственият продукт не бъде реимбурсиран. Процесът също така отчита дали лекарството има статут на сирак, което означава, че лекарството осигурява значима социална полза и е показано при сериозни състояния, за които няма ефективна алтернативна терапия.

До края на 2010 г. лекарствата-сираци в България бяха включени в Приложения 3 и 4. От 2011 г. връзка с новата схема на реимбурсиране, една част от тях (за редки неонкологични заболявания) бяха прехвърлени в приложение 1, съответно за лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на ЗЗО. От 2011 г. заплащането на лекарства сираци с публични средства в България става по два механизма – по Наредба (МЗ) 34 от 25 ноември 2005 г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (чрез бюджета на МЗ) – или – по Наредба (МЗ) 38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни са специални медицински цели напълно или частично (чрез бюджета на НЗОК). За тези от тях, които бяха “прехвърлени” към НЗОК, анализите сочат, че при значителна част от редките болести това е довело до намаление на средните разходи за единица пациент. Това важи както за заболявания със скъпоструващо лечение като бетаталасемия, болест на Гоше, болест на Фабри, синдром на Нийман-Пик тип С, муковисцидоза, синдром на Търнър и синдром на Прадер-Вили, но и за заболявания с

по-ограничено бюджетно въздействие като миастения гравис, болест на Уилсън и разстройства на обмяната на фосфора. След промяната от 2011 г. , през 2014 г. се наблюдава и увеличаване на броя на пациентите със съответните диагнози, което означава, че тази законодателна промяна е довела до подобряване на достъпа до лечение – повече пациенти и на по-добра цена се лекуват от даденото рядко заболяване чрез новия механизъм.

Комисията, която заменя Надзора на НЗОК по отношение на включването на редки заболявания в списъка с установените редки болести на територията на България е създадена през февруари 2015 г. със заповед на министъра на здравеопазването. В състава на комисията са включени изтъкнати специалисти по лечението на редките болести, като има и представители на Министерство на здравеопазването, както и представители на национално представителните организации за защита правата на пациентите в България и на пациентските организации, представящи България в Европейската организация за редки болести EURORDIS. Първият списък с редки заболявания, установени на територията на България е утвърден със заповед на министъра на здравеопазването около 9 месеца след създаването на комисията и включва редки заболявания.

През 2022 г. 107 нови заболявания бяха включени в списъка на редките заболявания, установени на територията България, но за да бъде реимбурсирано лечението с лекарства, предназначени за тези заболявания, на първо място те трябва да бъдат разрешени за употреба, както и да бъдат включени в Позитивния лекарствен списък. Но все пак, включването им дава възможност за регистриране на експертни центрове по редки заболявания и тяхното интегриране в европейските референтни мрежи, което е една малка крачка напред.

През 2013 г. се променя реда на включване на лекарствените продукти в Позитивния лекарствен списък. Според изискванията на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) за включване в ПЛС международното непатентно наименование, към което принадлежи лекарственият продукт/комбинацията - при комбинирани лекарствени продукти, с изключение на генеричните лекарствени продукти и лекарствените продукти, които съдържат активно вещество или активни вещества с добре установена употреба в медицинската практика, следва да се заплаща от здравно-осигурителните фондове в поне 5 от 17 държави, в които не се включват държавите, от които се изисква положителна оценка на здравните технологии. През 2015 г. има още една промяна в процеса, който касае достъпността до

лекарства-сираци и това е създаването на Комисия по оценка на здравните технологии, който действа до 2019 г. През 2019 г. този процес преминава в НСЦПРЛ. Притежателите на разрешението за употреба или упълномощени от тях лица могат мотивирано да инициират пред Съвета извършването на оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, включени в ПЛС. Министерството на здравеопазването и НЗОК също могат да инициират пред Съвета извършването на оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, включени в ПЛС за лекарствени продукти, за които те заплащат, в следните случаи: за гарантиране на предвидимост, устойчивост и рационално разходване на бюджета на съответните институции; за оптимизиране лечението на пациентите за заболявания, за които съответните институции заплащат) с мотивирано писмено предложение за инициране на извършване на оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, включени в ПЛС. Оценката на здравните технологии за лекарствен продукт се извършва в рамките на 90 дни от приемането на заявлението и приключва с решение-доклад.

С една от последните промени на ЗЛПХМ (ДВ, бр. 67 от 28.07.2020 г.) е допуснато изключение и за лекарствените продукти, предназначени за лечение на редки заболявания - международното непатентно наименование, към което принадлежи лекарствен продукт, предназначен за лечение на редки заболявания, се заплаща от обществен здравноосигурителен фонд и/или с публични средства при същите терапевтични показания поне в 5 от всички държави членки, което разширява броя на държавите.

Заплащането на включените през годината в позитивния лекарствен списък лекарствени продукти с нови международни непатентни наименования и нови показания на съдържащите се в списъка лекарствени продукти по международно непатентно наименование, които не са заплащани от НЗОК, започва от началото на следващата календарна година. За целта притежателя на разрешението за употреба или негов упълномощен представител подава писмено заявление до НЗОК, въз основа на което се генерира код на НЗОК за всеки лекарствен продукт. Притежателите на разрешенията за употреба, които са подали заявление за получаване на НЗОК код се информират чрез интернет страницата на НЗОК, като последната не издава нарочен документ относно генерирания НЗОК код. Този код е много важен, тъй като без него не може да бъдат заплащани лекарствата на гражданите.

През 2019 г. се закриват Фонда за лечение на деца и Комисията за лечение в чужбина. Средствата, необходими за прилагането на новата нормативна уредба, са предвидени в

бюджета на НЗОК за 2019 г. и са предвиждани в ежегодните бюджети на НЗОК като средства от трансфери от държавния бюджет чрез бюджета на Министерството на здравеопазването.

Видно е от горния анализ на законодателството, касаещо лечението с редки болести от 2004 г. насам в България, че същото се е развивало много динамично, като основните промени, които са правени са в областта на вземането на решения, касаещи реимбурсирането на лекарствата за лечение на редки болести и заплащането на разходите за това, съответно от МЗ и НЗОК. Достъпът до необходимото лечение се определя от редица нормативни документи, които регламентират включването на определеното заболяване, както и последващо включване на лекарствения продукт в ПЛС. Последното е резултат от волята на притежателя на съответното разрешение за употреба и не съществува административен механизъм към настоящия момент, по който здравните власти да задължат определен притежател на разрешение за употреба да направи достъпен дадено лекарство-сирак, ако няма намерения да развива определен пазар. В допълнение към разгледаните нормативни актове, осигуряващи достъпа на хората с редки болести до необходимото им лечение, НЗОК публикува на интернет страницата си указания относно предписване, отпускане и доставяне на лекарства, предназначени за лечение на редки болести, както и изисквания при провеждане на лечение.

4. Реимбурсирани лекарства-сираци в България и делът на биотехнологичните продукти

Към 2011 г., когато е правено първото проучване на делът на биотехнологичните лекарствени продукти сред реимбурсираните лекарства-сираци, те са включени в Приложения 3 и 4 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и по това време са реимбурсирани изцяло от държавния бюджет (не от НЗОК). Анализът е проведен в две части – анализ на наличността в ПЛС на лекарства-сираци с първоначален статут на лекарство-сирак, и такива с последващ статут. Лекарствата-сираци с първоначален статут, включени в ПЛС са представени в *Таблица 4*. Налични са 21 лекарства-сираци (10 в Приложение 3 и 11 в Приложение 4 на ПЛС), които са предназначени за лечение на 6 анатомични системи, но предимно за различни видове левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, мукополизахародоза, акромегалия и пр. Списъкът съдържа не само лекарствата, но и конкретните показания, за които разходите за лечение се

реимбурсират. Лекарствата-сираци, които са разрешени за употреба и имат статут на лекарство-сирак, определен след разрешаването им за употреба, които са налични в Приложения 3 и 4 на ПЛС са дадени в Таблица 5. Има 16 продукта в Приложение 3 и един – в Приложение 4, които се прилагат за лечението на редки болести на 3 анатомични системи.

Таблица 4.Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с първоначален статут на лекарство-сирак)

Лекарств вен продукт/ ПРУ	INN	ATC код	Производствен и методи	Наименование на заболяването
Приложение 3 на ПЛС				
Afinitor (Certican)/Novartis Europharm Ltd	Everolimus	L04AA 18	synthesised from commercially available starting materials	Advanced renal cell carcinoma, progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy
Litak/Lipomed G]mbH	Cladribine	L01BB0 3	synthesised from commercially available starting materials	Hairy cell leukaemia
Atriance/Glaxo Group Ltd.	Nelarabine	L01BB0 7	synthesised from commercially available starting materials	T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic
Exjade/Novartis Europharm Ltd	Deferesirox	V03AC 03	synthesised from commercially available starting materials	Beta-thalassaemia major
Glivec/Novartis Europharm Ltd	Imatinib mesilate	L01XE0 1	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia, gastrointestinal stromal tumour etc.
Nexavar/Bayer HealthCare AG	Sorafenib tosylate	L01XE0 5	synthesised from commercially available starting materials	Advanced renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma
Sprycel/ BMS Pharma EEIG, UK	Dasatinib	L01XE0 6	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia (CML), acute lymphoblastic leukaemia
Sutent/Phizer Ltd. UK	Sunitinib	L01XE0 4	synthesised from commercially available starting materials	
Tasigna/Novartis Europharm Ltd.,UK	Nilotinib	L01XE0 8	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myelogenous leukaemia
Torisel/WyethEuropa Ltd.	Temsirolimus	L01XE0 9	synthesised from commercially available starting materials	Renal cell carcinoma, mantle cell lymphoma
Приложение 4 на ПЛС				
Aldurazyme/Genzyme Europe B.V. *	Laronidase	L16AB0 5	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS 1) (Alpha-L-iduronidase deficiency)

Elaprase/Shire Human Genetic Therapies AB*	Idursulfase	A16AB09	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 2 (MPS 2) (Hunter Iduronate 2-sulfatase deficiency) syndrome
Exjade/Novartis Europharm Ltd	Deferesirox	V03AC03	synthesised from commercially available starting materials	Beta-thalassaemia major
Fabrazyme/Genzyme Europe Ltd. *	Agalsidase	A16AB04	recombinant DNA technology (rDNA)	Fabry disease
Glivec/Novartis Europharm Ltd	Imatinib mesilate		synthesised from commercially available starting materials	Chronic myeloid leukaemia, gastrointestinal stromal tumour etc.
Myozyme/Genzyme Europe Ltd. *	Alglucosidase alfa	A16AB07	recombinant DNA technology (rDNA)	Glycogen storage disease type 2 (Pompe disease)
Naglazyme/BioMarin Europe Ltd. *	Galsulfase	A16AB08	recombinant DNA technology (rDNA)	Mucopolysaccharidosis type 4 (Arylsulfatase B deficiency, Maroteaux-Lamy syndrome, N-acetylgalactosamine 4-sulfatase deficiency)
Revatio/Pfizer Ltd.	Sildenafil	G04BE03	synthesised from commercially available starting materials	Pulmonary arterial hypertension
Somavert/Pfizer Ltd. *	Pegvisomant	H01AX01	recombinant DNA technology (rDNA)	Acromegaly, Acromegaly - cutis verticis gyrata - corneal leukoma
Tasigna/Novartis Europharm Ltd. UK	Nilotinib	L01XE08	synthesised from commercially available starting materials	Chronic myelogenous leukaemia
Ventavis/Bayer Schering Pharma AG	Iloprost	B01AC13	synthesised from commercially available starting materials	Primary pulmonary arterial hypertension

*биотехнологични продукти

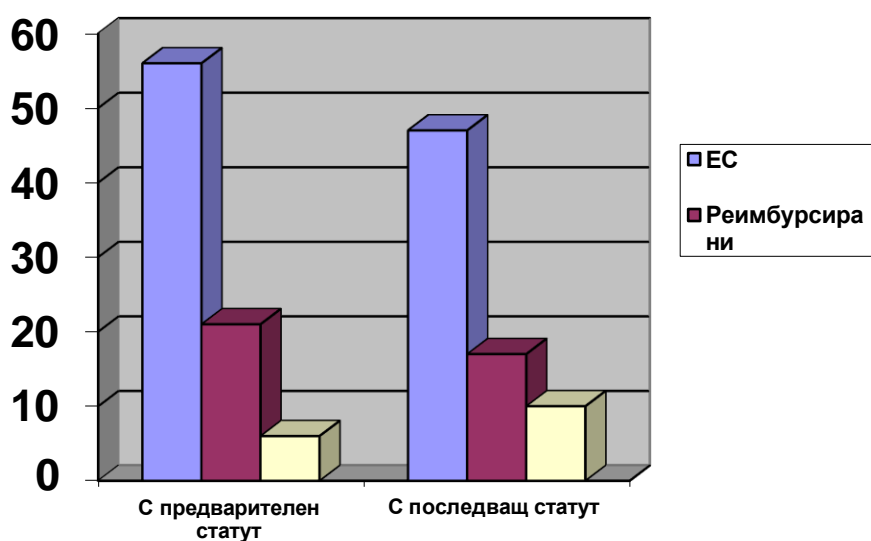
Таблица 5. Реимбурсирани лекарства-сираци в България (разрешени за употреба и с последващ статут на лекарство-сирак)

Лекарствен продукт/ПРУ	INN	ATC код	Производствени методи	Наименование на заболяването
Приложение 3 на ПЛС				
Advate/Baxter AG*	Octocog alpha	B02BD02	recombinant DNA technology (rDNA)	Haemophilia A
Kogenate/Bayer*	Octocog alpha	B02BD02	recombinant DNA technology (rDNA)	Haemophilia A
Alimta/Eli Lilly Nederland B.V.	Pemetrexed	L01BA04	synthesised from commercially available starting materials	Malignant pleural mesothelioma
Tevagrastim/Teva Generics GmbH*	Fligrastim	L03AA02	recombinant DNA technology (rDNA)	Severe congenital, cyclic or idiopathic neutropenia
Erbix/Merck KGaA*	Cetuximab	L01XC06	recombinant DNA technology (rDNA)	Squamous cell cancer of the head and neck
Ferriprox/Apotex Europe B.V.	Deferiprone	V03AC02	synthesised from commercially available starting materials	Thalassemia major

Hycamtin/SmithKline Beecham	Topotecan	7	L01XX1	synthesised from commercially available starting materials	Carcinoma of the ovary, small cell lung cancer
Mabcampath/Genzyme Europe B.V. *	Alemtuzumab	4	L01XC0	recombinant DNA technology (rDNA)	B-cell chronic lymphocytic leukaemia
Mabthera/Roche Registration Ltd. *	Rituximab	2	L01XC0	recombinant DNA technology (rDNA)	Follicular lymphoma, diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia
NovoSeven/Novo Nordisk A/S*	Eptacog alpha (activated)	8	B02BD0	recombinant DNA technology (rDNA)	Congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX, congenital FVII deficiency, Glanzmann's thrombasthenia
Sutent/Pfizer Ltd. UK*	Sunitinib	4	L01XE0	recombinant DNA technology (rDNA)	Unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour
Taxotere/Aventis Pharma S.A.	Docetaxel trihydrate	2	L01CD0	synthesised from commercially available starting materials	Metastatic gastric adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck
Temodal/SP Europe	Temozolomide	3	L01AX0	synthesised from commercially available starting materials	Glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma
Velcade/Janssen-Cilag International N.V.	Bortezomib	2	L01XX3	synthesised from commercially available starting materials	Multiple myeloma
Xeloda/Roche Registration Ltd.	Capecitabine	6	L01BC0	synthesised from commercially available starting materials	Advanced gastric cancer
Zevalin/Bayer Schering Pharma *	Ibritumomab	2	V10XX0	recombinant DNA technology (rDNA)	Follicular lymphoma
Приложение 4 на ПЛС					
Humira/Abbott Laboratories Ltd. *	Adalimumab	4	L04AB0	recombinant DNA technology (rDNA)	Juvenile idiopathic arthritis

***биотехнологични продукти**

Относителните дялове и за двете групи проучвани лекарства са представени на *Фигура 1*. Само 21 от разрешените по централизирана процедура от ЕМА 56 лекарства-сираци (с предварителен статут) са налични в България към 2011 г. 29% от тях са получени чрез биотехнологични методи на производство. Още други 17 продукта (от общо 47 разрешени за употреба от ЕМА с последващо определен статут) са включени в ПЛС в България и от тях 59% са биотехнологични лекарствени продукти. Така, се установява, че към 2011 г. приблизително 37% от разрешените за употреба по централизирана процедура са лекарства-сираци са реимбурсирани в България, като по това време разходите се поемат от държавния бюджет.



Фигура 1. Реимбурсирани биотехнологични лекарствени продукти, използвани за лечение на редки заболявания в България

Независимо, че на пръв поглед има много инициативи по това време в България, свързани с осигуряването на адекватна грижа за хората с редки заболявания, проучването на осигурената достъпност до лекарства-сираци е ниска, а законодателството не непълно отговаря на европейската философия за лечението на хора с редки заболявания. Има текстове от Закона за здравето, които се отнасят до редките заболявания, както и текстове в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, които се отнасят за лекарствата-сираци, но те са само откъслечни елементи, чиято полезност се губи при липсата на цялостна стратегия и политика в областта на редките болести. Това определя пациентите с редки заболявания в България като неравнопоставени, в сравнение с хора със същите диагнози, живеещи в други държави-членки на ЕС.

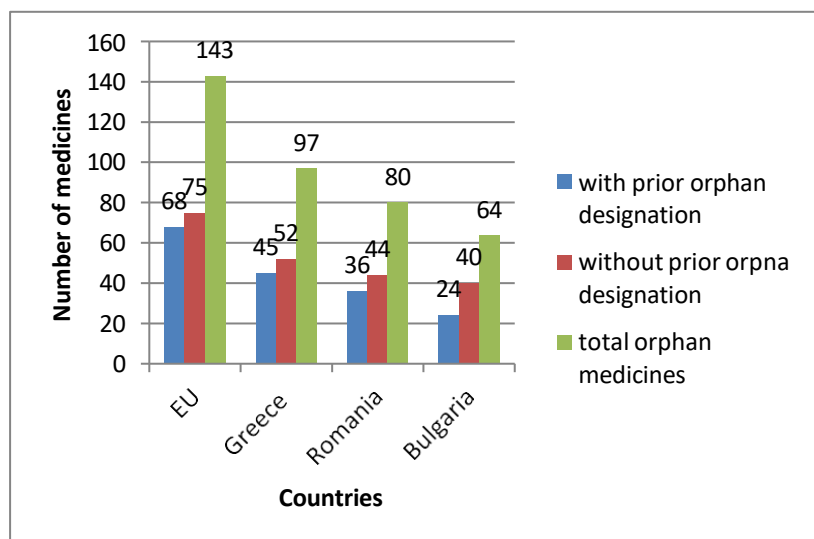
Този извод се подкрепя и от ограниченото присъствие на лекарства-сираци в Позитивния лекарствен списък в България. Възможни обяснения за това може да са финансови ограничения, особености на съществуващата медицинска практика или на стратегиите на фармацевтичните компании за навлизане на пазарите. Едно от сериозните ограничения на проучването е липсата на пациентски регистри за повечето редки заболявания и невъзможността да се проучи лекарствената употреба.

Фактът, че само 37% от лекарствата-сираци, разрешени за употреба в ЕС се реимбурсират в България показва, че са необходими много усилия на национално ниво за осигуряване на адекватно лечение на хората с редки заболявания.

5. Наличност на лекарства-сираци, разрешени за употреба и с първоначално определяне като лекарство-сирак в България, Гърция и Румъния

Сравнителният анализ на достъпа до лекарства-сираци в трите избрани държави (България, Гърция и Румъния) е направен въз основа на Списъкът с лекарства-сираци, разрешени за употреба в ЕС, валиден към м. октомври 2012 г. и който съдържа 68 лекарства-сираци с предварително даден статут и 75 лекарствени продукти, които нямат предварителен статут на лекарства-сираци.

Сравнено с този списък, в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България са включени само 24 лекарствени продукти, които са разрешени за употреба в ЕС и са с първоначално определен статут на лекарство-сирак, съответстващо на 35.3 %. За сравнение, в ПЛС в Гърция са включени 45 лекарства-сираци (66.18 %), а в списъка на Румъния - 36 продукта (52.94%) (Фигура 2).



Фигура 2. Брой лекарствени продукти, включени в позитивните лекарствени списъци на проучваните държави – лекарства-сираци с разрешение за употреба в ЕС и с предварително определен статут

Лекарствата-сираци, реимбурсирани в България се отнасят до 7 терапевтични групи, съгласно АТС-класификацията: 'L - Antineoplastic and immunomodulating agents' (12 лекарства), 'A - Alimentary tract and metabolism' (5 лекарства), 'B - Blood and blood forming organs' (2 лекарства), 'C' - Cardiovascular system (2 лекарства) и по един лекарствен продукт от следните групи: 'G - Genito-urinary system and sex hormones', 'Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins' и 'V-various' (Фигура 2). В Гърция и Румъния, както и в България, реимбурсираните лекарствени

продукти принадлежат към същите АТС категории. Най-голяма е ‘L’- АТС категорията, представена в Гърция от 21 реимбурсирани лекарствени продукта (15 лекарствени продукти в Румъния, съответно), последвани от ‘А’-категорията (8 лекарства в Гърция и съответно - 7 в Румъния), ‘В ’ (по 3 лекарствени продукта във всяка държава) и ‘С’ (по три лекарствени продукта във всяка държава). Нито един лекарствен продукт-сирак от ‘R-Respiratory system’-категория не е включен в позитивните лекарствени списъци на проучваните държави.

В сравнение с българския лекарствен пазар, присъствието на лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС и първоначален статут в Румъния е подобно, докато пациентите с редки заболявания в Гърция имат достъп до значително повече лекарства. В Позитивния лекарствен списък в Гърция се съдържат 45 % от лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС и с първоначален статут на лекарство-сирак, докато в ПЛС в Румъния те са само 26 %. 21 от 29 лекарствени продукти от АТС-категорията ‘L’ (72.41 %) са реимбурсирани в Гърция, докато присъствието на онкологични лекарства-сираци в позитивните листи на България и Румъния е съответно 41.37 % и 51.72 %. Тъй като списъкът с лекарства-сираци, получили разрешение за употреба в ЕС се актуализира постоянно, проследихме и промените, настъпили за период от 6 месеца, които са представени в *Таблица 6.*

Таблица 6. Динамика на наличността на реимбурсирани лекарства-сираци с предварителен статут в проучваните държави май-октомври 2012 г.

	Брой реимбурсирани лекарства (май 2012 г.)	Брой реимбурсирани лекарства (октомври 2012 г.)	Увеличение в наличността (%)
ЕС	54	68	-
Гърция	24	45	28.68
Румъния	16	36	27.94
България	22	24	0.91

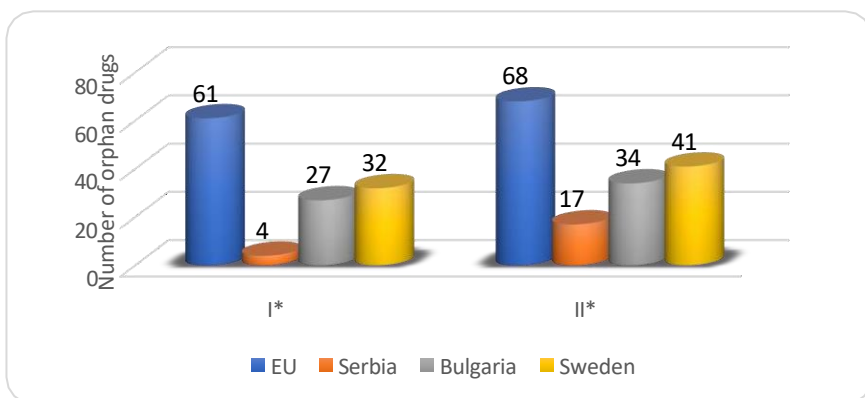
Намерихме увеличение едва от 0.91 % в достъпа до лекарства-сираци за българските пациенти с редки заболявания, докато за същия период в Гърция значително се подобрява достъпа – с 28.68 % (от 37.50 % на 66.18 % включени в позитивния лекарствен списък лекарства-сираци) и в Румъния с 27.94 % (от 25 % на 52.94 %), респективно.

Най-голямото подобрене и за двете държави е отбелязано в категорията на лекарствата за лечение на онкологични заболявания - ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’. В България не се наблюдават промени в АТС-категориите ‘G

- Genito-urinary system and sex hormones’, ‘H -Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins’, ‘J - Antiinfectives for systemic use’, ‘L - Antineoplastic and immunomodulating agents’, ‘N - Nervous system’, ‘R-Respiratory system’ и ‘V-various’ . За 6 месечен период само два лекарствени продукта са добавени към ПЛС.

6. Сравнителен анализ на достъпността до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция

В списъкът на лекарствените продукти, разрешени за лечение на редките болести в ЕС от м. юли 2011 г. са включени 61 лекарства с предварително определен статут на лекарства-сираци и 68 лекарства, получили разрешение за употреба при редки болести без предварително определен статут. От тези с предварително определен статут само 4 (6.5%) лекарствени продукта са включени в позитивния лекарствен списък в Сърбия. От продуктите без предварително определен статут, само 17 лекарства (25.0%) се реимбурсират в Сърбия. Това, общо прави 16.3% от всички лекарства, които са разрешени за употреба в ЕС при редки болести (*Фигура 18*). В сравнение с пазара в Сърбия, в България има повече реимбурсирани лекарства за лечение на редки заболявания - 27 (44.3%) лекарства, разрешени за употреба в ЕС с предварително определен статут на лекарство-сирак и 34 (50.0%) разрешени за употреба при редки заболявания, но без предварително определен статут. Това означава, че 47.3% лекарствата, разрешени за употреба в ЕС за редки заболявания са реимбурсирани в България (*Фигура 3*).



Фигура 3. Брой реимбурсирани лекарства-сираци в проучваните държави; I* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и първоначален статут, II* - лекарства с разрешение за употреба в ЕС и последващо определен статут

В Швеция 32 лекарствени продукта (52.5%) за лечение на редки заболявания с предварително определен статут като лекарство-сирак се реимбурсират от здравноосигурителния фонд, и съответно 41 лекарствени продукта (60.3%) без статут на

лекарство-сирак. Следователно, 56.6% от всички лекарства-сираци, разрешени за употреба в ЕС са налични на шведския лекарствен пазар (*Фигура 3*). Най-нисък е дялът на реимбурсираните лекарства за лечение на редки болести (и двете категории) в Сърбия, най-висок – в Швеция, като достъпът по това време в България до лекарства за лечение на редки болести е сравним с този в Швеция.

Реимбурсираните в Сърбия лекарства (с и без предварително определен статут на лекарство-сирак) се отнасят към 5 терапевтични групи, включващи: 'L - Antineoplastic and immunomodulating agents' (14 лекарствени продукта), 'J - Antiinfectives for systemic use' (3 лекарствени продукта), 'G - Genito-urinary system and sex hormones' (2 лекарствени продукта), 'B - Blood and blood forming organs' (1 лекарство) и 'N - Nervous system' (1 лекарство). В България има значително по-голямо разнообразие – реимбурсирани са лекарствени продукти от 9 АТС-категории, предимно лекарства за лечение на онкологични заболявания - 'L' (32 лекарствени продукта), 'A - Alimentary tract and metabolism' (8 лекарствени продукта) и 'B' (6 лекарствени продукта). Подобно, в Швеция пациентите също имат достъп до лекарствени продукти от 9 АТС-категории, най-вече 'L' (29 лекарствени продукта); 'A' (12 лекарствени продукта) и 'B' (10 лекарствени продукта). АТС-категория 'A' е втората най-голяма група на реимбурсирани лекарства в Швеция и България, докато в Сърбия няма нито едно реимбурсирано лекарство от тази група за лечение на рядко заболяване.

Най-високият дял на реимбурсирани лекарствени продукти, разрешени за лечение на редки болести без предварителен статут в проучваните държави принадлежи на онкологичните лекарствени продукти – АТС група 'L', последвани от група 'B' и 'J' (Antiinfectives for systemic use). Няма нито един реимбурсиран лекарствен продукт от следните АТС категории: 'R' (Respiratory system), 'S' (Sensory organs) и 'C' (Cardiovascular system). До лекарствата от групите 'H' (Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins) и 'L' (Antineoplastic and immunomodulating agents, respectively) пациентите в България и Швеция имат еднакъв достъп. Що се отнася до достъпа до лекарства-сираци в България и Швеция, той е относително еднакъв – в България има 5 лекарствени продукта, които не са реимбурсирани, а са достъпни за пациентите в Швеция (27 vs. 32 реимбурсирани лекарствени продукти).

И в трите държави най-много лекарства-сираци има за лечение на неоплазми (C00-D48), с налични 19 лекарства-сираци в Сърбия, съответно 26 – в Швеция и 31 в България. Може да се направи извод, че достъпът до лекарства-сираци за лечение на редки видове рак в България е най-добър от трите изследвани държави. Втората най-честа категория

на МКБ са 'Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism' (D50-D89), като има само 2 реимбурсирани лекарствени продукти в Сърбия, съответно 11 продукта в България и 18 продукта в Швеция. Има два реимбурсирани лекарствени продукти в Сърбия за лечение на ендокринни, хранителни и метаболитни заболявания (E00-E90), 12 продукта в България и 15 – в Швеция. Другите общи индикации включват лекарства за лечение на заболяванията на нервната система ('Diseases of the nervous system') (G00-G99), мускуло-скелетната система ('Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue' (M00-M99)) и някои заболявания в перинаталния период ('Certain conditions originating in the perinatal period' (P00-P96)), като в последната група няма нито един лекарствен продукт реимбурсиран в Сърбия.

Сравнителният анализ на достъпа до лекарства-сираци в България, Сърбия и Швеция показва, че пациентите в Швеция имат по-добър достъп, на второ място е България и след това Сърбия. При лекарствата за лечение на онкологични редки заболявания България дори е осигурила по-добър достъп от този в Швеция (31 лекарства в България спрямо 26 в Швеция). Установените разлики биха могли да бъдат обяснени с различия в регулаторните подходи за разрешаване за употреба, ценообразуване и реимбурсиране на лекарствата-сираци. Ниският дял в Сърбия на лекарствата-сираци с разрешение за употреба в ЕС, които са реимбурсирани вероятно се дължи на непълно съответствие на сръбското лекарствено законодателство с европейското такова (въпреки съществените промени на системата на здравеопазване в Сърбия през 2000 г.) и съществуването на национална процедура за разрешаване за употреба, която води до закъснения в достъпа.

Очевидно е, че общата политика на ЕС в областта на лечението на редките заболявания улеснява достъпът до лекарства-сираци в държавите-членки на ЕС. Разбира се, не всички лекарства-сираци са достъпни в държавите-членки – например 34 лекарства с предварително определен статут на лекарство-сирак и 34 лекарствени продукта без такъв статут, но с показания за приложение при редки болести не са реимбурсирани в България и съответно, 29 лекарства-сираци и 27 лекарствени продукти без предварителен статут не са реимбурсирани в Швеция. Разликите в достъпа биха могли да се обяснят и сравнявайки размера на brutния вътрешен продукт за трите държави, чрез паритета на покупателната сила (purchasing power parity (PPP)) на глава от населението за Сърбия (10.642 international dollar), България (13.597 international dollar) и Швеция (40.394 international dollar) през 2011 г.

На фона на значителната разлика между България и Швеция, към 2011 г. системата на здравеопазване на страната е осигурила достъп до значителна част от лекарствата,

прилагани за лечение на редките заболявания, в сравнение с Швеция (В България има едва 5 лекарства-сираци по-малко от Швеция и 7 лекарства без предварително определен статут).

7. Сравнително проучване на достъпа до лекарства-сираци в България, Гърция и Румъния – дванадесет години по-късно

Разбираемо е, че България трябва да се стреми да въведе най-добрите постижения на медицината и лекарствената политика, ако иска да осигури цялостни и адекватни грижи за хората с редки заболявания. Степента на внедряване на постиженията в тази област обаче, зависи от националната политика за редки заболявания, наличният бюджет, нагласите в здравеопазването, политизирането му и адекватността на функционирането на националните системи за реимбурсиране на лекарствата-сираци и оценка на здравните технологии. Грижата за хората с редките заболявания еволюира и обхваща приложението на все повече лекарства. Така например през 2011 г. има 68 разрешени за употреба лекарства, с първоначално определен статут като лекарства-сираци, а в началото на 2023 г. те са вече 157. Логично е, да се очаква че за 12 години законодателството в областта на лекарствената политика и в частност за лекарствата-сираци, както и в осигуряването на интегрирана грижа за хората с редки заболявания се е усъвършенствало и достъпът до лечение се е подобрил.

Несъмнено е добре да се стремим към тези държави, осигурили най-добрата грижа и това предопредели разглеждането на законодателството за лекарства-сираци и състрадателна употреба на лекарствата в САЩ, ЕС и избрани държави от ЕС (Великобритания, Германия, Италия, Франция и др., но в същото време е показателно каква е степента на осигуреност с лекарства-сираци в България, в сравнение с държави, които имат сходно икономическо и политическо развитие, каквито са Гърция и Румъния. Това предопредели и интересът към сравнението на достъпът до лекарства-сираци, установен с проучването от 2011 г. и 12 години по-късно.

Установи се, че за това време броят на лекарствените продукти с първоначално установен статут на лекарство-сирак, разрешени за употреба по централизираната процедура е нараснал от 68 на 157 лекарства. В същото време има и 12 лекарствени продукта-сираци, които са оттеглени от пазара от притежателите на разрешения за употреба. Както и през 2011 г. и този анализ е разделен на две части – достъп до лекарствени продукти, които имат първоначално определен статут на лекарство-сирак и

достъп до лекарствени продукти, които се прилагат за лечение на редки заболявания, но нямат статут на лекарство-сирак. Тези вторите, обикновено имат одобрени няколко показания, едно от които или повече са за лечение на редки заболявания, но нямат предварително определен статут на лекарство-сираци или този статут е оттеглен. Тези лекарствени продукти може да имат статут на лекарства-сираци в други региони по света и са включени в списъка на DG SANTE на лекарствени продукти, получили разрешение да употреба. Сравнителният анализ е извършен по търговско наименование на лекарствените продукти, а не по INN, тъй като във втория списък с лекарствени продукти (лекарствените продукти, които се прилагат за лечение на редки заболявания без статут на лекарство-сирак) има лекарства, които имат одобрени показания за лечение на редки заболявания, и са със същото INN, както и лекарствени продукти, които нямат одобрени показания за приложение при редки болести. Така например лекарствения продукт Abseamed (epoetin alfa) има одобрено приложение при рядкото заболяване симптоматична анемия (концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl) при възрастни с първични миелодиспластични синдроми (МДС) с нисък или междинен риск - 1, които имат нисък серумен еритропоетин (< 200 mU/ml). В същото време има одобрени още 5 показания, които не са редки заболявания. За тези пет показания има разрешени за употреба и други продукти с INN epoetin alfa, които нямат одобрено показание за рядко заболяване.

Както и преди 12 години, и проучването от м.март 2023 г. показва различия в достъпа до лекарства-сираци с първоначално определен статут между трите проучвани държави. Видно е, че броят на лекарствените продукти-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак значително се е увеличил, от 68 – на 157 лекарства, т.е. увеличението е от повече от двойно – със 130.88%. В проучваните държави обаче са реимбурсирани значително по-малко лекарства за лечение на редки заболявания.

За 12 годишен период, броят на лекарствените продукти в Румъния остава непроменен (общия брой е същия, но има промени в лекарствените продукти, поради отпаднали такива). В България са реимбурсирани само 46 лекарства за лечение на редки заболявания с предварително определен статут, а в Гърция – 54 продукта (*Фигура 4*).

Разлика има не само в достъпността до определени лекарствени продукти, но също така и до различните лекарствени форми. Така например в България се реимбурсира една лекарствена форма на Accofil - Solution for injection/infusion, 30 MU (300 mcg/0.5 ml), mcg, Pack: 5 pre-filled syringes + 5 alcohol swabs, докато в Румъния се реимбурсират още 7 лекарствени форми на същия лекарствен продукт. 89 лекарствени продукта

(55.41%) не достъпни чрез системата на реимбурсация и в три проучвани държави. Има три лекарствени продукта, които са налични само в България – vosoritide (има само пределна цена), pegvaliase (има само пределна цена) и lanadelumab (включен в Приложение 1 и 2 на ПЛС). 23 лекарствени продукта-сираци са налични и в трите държави.



Фигура 4. Реимбурсирани лекарства-сираци (с предварителен статут) в България, Гърция и Румъния – 2023 г.

Сравнението на динамиката на реимбурсирането на лекарства за лечението на редки заболявания за периода 2011 г. – 2023 г. показва, че в България е намалял относителния дял на лекарствата-сираци, които са разрешени за употреба в ЕС и са с първоначален статут, което означава, че достъпът на хората с редки заболявания е значително затруднен – от 35.29% на едва 29.3% , като при това 3 от лекарствените продукти са само с пределна цена (Фигура 4), т.е. разходите за лечението с тези продукти трябва да се поемат от самите пациенти и техните семейства, което ги прави достъпни във физически, но не и във финансов смисъл.

22 лекарствени продукта са включени в приложения № 1 и 2 на ПЛС, т.е. могат да се използват и за домашно лечение, а 21 лекарствени продукти – само в приложение №2 на ПЛС. Оказва се, 12 години по-късно, че Гърция и Румъния, след първоначално набраната скорост след приемането на националните програми за лечение на редки заболявания значително са забавили достъпа до лечение с лекарства-сираци, като намалението е внушително – за Гърция от 66.18% през 2011 г. на 34.4% през 2023 г., а за Румъния – от 52.94% през 2011 г. на 22.93% през 2023 г. (Фигури 5,6).



Фигура 5. Динамика на реимбурсирането на лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в проучваните държави 2011 vs 2023 г.



Фигура 6. Реимбурсирани лекарства-сираци с първоначално определен статут на лекарство-сирак в България към 02.03.2023 г.

8. Проучване на регулаторната рамка за състрадателна употреба в България и сравнителен анализ с други държави

Всички лекарствени продукти със статут на лекарства-сираци, които са пуснати на българския пазар, de facto са получили разрешение за употреба по централизирана процедура. Проблемът с наличието на българския фармацевтичен пазар на лекарства, предназначени за лечение на редки заболявания, обаче стои отдавна на дневен ред,

независимо, че с решението му са ангажирани редица нормативни актове. Според Закона за Лекарствените Продукти в Хуманната Медицина (ЗЛПХМ) чл. 9, ал. 3, лечението с лекарствен продукт за състрадателна употреба съгласно чл. 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета се извършва при условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването. Правната основа на състрадателната употреба на лекарствените продукти в България е Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 26ба, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Последната актуализация на наредбата е от 2022 г.

Лечението по програма за състрадателна употреба се провежда с лекарствен продукт, който попада в категориите, посочени в чл. 3, параграфи 1 и 2 от Регламент № 726/2004 (357), и:

- е обект на заявление за разрешение за употреба по реда на Регламент № 726/2004; или
- са налични доказателства за ефикасността и безопасността му въз основа на резултатите от провеждащи се клинични изпитвания фаза 3 или по изключение фаза 2 при наличие на становище на комисия от трима лекари, поне един от които е с призната специалност по профила на заболяването, и/или при предоставяне на положително становище за същата програма за състрадателна употреба от регулаторен орган на друга държава -членка на ЕС.

Лечение по програма за състрадателна употреба се осъществява в лечебни заведения по чл. 9, ал. 1, т. 1 и 2 и чл. 10, т. 3б от Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ), както и в лечебни заведения за болнична помощ по чл. 5, ал. 1 от ЗЛЗ към Министерския съвет, Министерството на отбраната, Министерството на вътрешните работи, Министерството на правосъдието, Министерството на транспорта, информационните технологии и съобщенията. Заявителят на програмата за състрадателна употреба носи отговорност за възлагането, организацията, провеждането и финансирането ѝ.

При наличие на съгласувана от ИАЛ програма за състрадателна употреба лекуващият лекар може да уведоми пациент със съответното заболяване за провеждането ѝ и за възможността да бъде включен в нея. Пациент може да бъде

включен за лечение в програмата за състрадателна употреба само след подписване на писмено информирано съгласие, което може да бъде оттеглено по всяко време. Заявителят осигурява безвъзмездно лекарствения продукт и всяко изделие, необходимо за прилагането му в рамките на програмата за състрадателна употреба. Програмата за състрадателна употреба продължава, докато лекарственият продукт бъде пуснат на пазара, но не по-късно от една година от започването ѝ; или ако отговорното лице прекрати програмата предсрочно, за което уведомява ИАЛ. Отговорното лице може да продължи програмата за състрадателна употреба след съгласуване с ИАЛ.

В дисертационния труд подробно е разгледано законодателството на състрадателната употреба на лекарства, а тук са отбелязани само някои акценти:

8.1. Състрадателна употреба на лекарствени продукти в избрани държави

Поради ограничения обем на автореферата, тук са представени само избрани държави.

Състрадателната употреба на лекарства е въведена в немското законодателство с 14-тото изменение на Германския Закон за Лекарствата (German Medicines Act, AMG) от 06 септември 2005 и допълнена с изменението на Закона от м. юли 2009 г.

Условието е лекарствата да са обект на клинично изпитване или да е в ход процедура за получаване на разрешение за употреба. Лечението на индивидуални пациенти под стриктния контрол на лекар с неразрешени лекарства, не е обект на наредбата.

Лицето, което поема отговорността за провеждането, организацията и финансирането на програмите за състрадателна употреба уведомява компетентните органи за такава програма. критерий за прекратяване на програмата. Пациентите могат да вземат участие само след подписване на информирано съгласие. Програмата за състрадателна употреба се прекратява с решение на отговорното лице или с получаване на разрешение за употреба на медикамента, но не по-късно от една година след получаване на положително становище от компетентните органи. Отговорното лице се задължава да предоставя всякаква информация, свързана с безопасността и възникналите нежелани лекарствени реакции от употребата на прилаганото лекарство. Също така трябва да уведоми властите в случай на преждевременно прекратяване на програмата, както и при промени в индикацията, лекарствената форма, дозировките на използваното лекарство, и всички промени, които биха имали ефект върху безопасността на пациентите. В *Таблица 7* са обяснени основните разлики и характеристики на програмите за ранен

достъп, насочени към индивидуални пациенти и програмите за състрадателна употреба за група от пациенти в Германия.

Таблица 7. Основни разлики и характеристики на програмите за състрадателна употреба в Германия

	Програма за поименни пациенти	Програма за състрадателна употреба
Тип	Индивидуални пациенти	Група/коHORTA пациенти
Отговорни органи	BfArM и PEI	
Инициатор	Лекуващ лекар	Производител/притежател на разрешението.
Продължителност	До 1 година с възможност за подновяване докато лекарството не е налично на пазара.	
Цени и реимбурсиране	Лекарството е предоставено безвъзмездно.	
Рестрикции и изисквания	Пациентите би трябвало да се включат в клинични изпитвания, ако е възможно.	Лекарството е обект на клинично изпитване в Германия или в друга държава. Трябва да се покаже неговата безопасност и очаквана ефикасност, медицинската нужда, както и обосновка защо пациентите не могат да бъдат включени в клинично изпитване

8.2. Състрадателна употреба на лекарства в Италия

Италия е една от първите държави в Европа, която е въвела състрадателната употреба на лекарствата в практиката и в своето законодателство. По силата на Министерски Указ от 7 септември 2017 (D.M. 07.09.2017) обект на състрадателната употреба са лекарства във фаза на клинични изпитвания, предназначени за пациенти страдащи от тежки или редки заболявания, с опасност за живота или за които не съществуват други терапевтични алтернативи (39). Лекарственият продукт трябва да отговаря на условията изложени в чл. 83, ал. 2 на Регламент (ЕО) 726/2004 (357), т.е. да е подадено заявление за разрешение за употреба или да бъде обект на клинични проучвания във фаза 3. В редки случаи, когато състоянието на пациента е животозастрашаващо, е възможно лекарството да е приключило фаза 2 на проучванията. Към лекарствата за състрадателна употреба се причисляват и продукти, които са одобрени за различно показание, разрешени са за употреба в трети държави или са разрешени в Италия, но все още не са достъпни на пазара. На база на действащото законодателство е възможно в случаи на редки заболявания или редки тумори, да се прилагат лекарства, за които са налични само данни за биологичната активност и безопасност от клинични изпитвания фаза 1.

Достъпът до изпитвания лекарствен продукт в контекста на състрадателната употреба е възможен след одобрение от страна на Етичната Комисия, към която е отправено

заявлението. Етичната Комисия би могла да предприеме и спешна процедура в зависимост от случая. Комисията уведомява писмено Италианската Агенция за Лекарствата (AIFA) в рамките на три дни след издаване на становището си. Задължително е преди подаване на заявление да се потвърди безплатната доставка на лекарствения продукт от страна на компанията производител.

Според информация, споделена в официалната страница на Италианската Агенция по Лекарствата, към момента на проучването, в Италия има 43 активни програми за състрадателна употреба

8.3. Състрадателна употреба на лекарства в други държави-членки на ЕС

Програмите за милосърдна употреба в Испания имат за цел да улеснят достъпа до изпитвани лекарствени продукти чрез временно разрешение за употреба. Има ясно определени правила и процеси за програмите, които съгласно европейското законодателство регламентират индивидуално и групово участие на пациенти. Контролът се осъществява от Испанската Агенция за лекарства и продукти за здравеопазването (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS), по силата на Кралски указ (Real Decreto) 1015 от 19 юни 2009 г. В зависимост от протичането на конкретните преговори, компанията производител може да предостави лекарството безплатно или не. Лечението с лекарствен продукт за състрадателна употреба подлежи на одобрение и от Етична Комисия.

В Австрия, Австрийската Федерална Служба за Безопасност в Здравеопазването (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG) е отговорна за надзора на програмите за милосърдна употреба, които са регламентирани от Австрийския Закон за Лекарствените продукти (Arzneimittelgesetz, AMG). Програмите за състрадателна употреба в Австрия обхващат биотехнологични лекарства; ветеринарни продукти; неразрешени за употреба лекарствени продукти за лечение на СПИН, вирусни заболявания, рак, невродегенеративни нарушения, диабет, автоимунни болести и други нарушения в имунната система и *лекарства-сираци*.

В официалната интернет страница на BASG е публикуван списък от около 17 одобрени програми за състрадателна употреба за група от пациенти.

В Белгия програмите за състрадателна употреба трябва да бъдат заявени и провеждани по силата на Кралски указ от 25 април 2014 г., който допълва Кралския указ от 14 декември 2006 г. за лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба. Указът е публикуван в Белгийския държавен вестник на 12 юни 2014 г. и влиза в сила на

01 юли 2014 г. Според информация предоставена от Федералната агенция за лекарствата и продукти за здравеопазването (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP) в Белгия, към момента на проучването са одобрени 48 програми за състрадателна употреба. От тях могат да се възползват пациенти с хронични, тежко инвалидизиращи и животозастрашаващи заболявания и които не могат да бъдат успешно лекувани с наличните одобрени лекарствени продукти (141).

Съгласно Закона за лекарствата Финландската Агенция за лекарствата (Fimea) може да позволи прилагането на лекарство, което все още не е разрешено за употреба, на индивидуален пациент за специфични лечебни нужди. Указът за лекарствата (693/1987, 1184/2002 и 868/2005) позволява състрадателната употреба само в изключителни случаи, където няма други възможности за пациента. Лекарствата за състрадателна употреба могат да бъдат предписвани от лекари и лекари по дентална медицина. Разрешенията важат за една година след датата на издаване.

Разгледаните примери за приложението на лекарства за състрадателна употреба не са изчерпателни. Някои държави членки имат дългогодишен опит с програмите за ранен достъп до лекарствата, включително и за състрадателна употреба (напр. Франция, Германия, Италия). В други процесите по регламентиране и организация са още във фаза на развитие. Като цяло местните закони и регламенти са синхронизирани с Европейската правна рамка, но се наблюдават и някои специфични локални разлики.

Националните компетентни органи на всички европейски държави, в които тези програми са приложими, решават дали да одобрят прилагането на лекарствени продукти преди получаването на разрешението за употреба. В техните компетенции е да установят дали предложената програма за състрадателна употреба би могла да удовлетвори медицинската нужда в зависимост от клиничната практика и наличните алтернативи. Според чл. 83 на Регламент (ЕО) 726/2004 Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба има консултативна роля при поискване от страна на Националния компетентен орган. В повечето случаи заявленията за програма за състрадателна се правят директно до местните органи в съответната държава-членка на ЕС. В дисертационния труд е разгледана и състрадателната употреба на лекарствени продукти във Великобритания.

От методологична гледна точка клиничните изпитвания са единственото средство за получаване на надеждна и тълкуваема информация относно ефикасността и безопасността на лекарствените продукти и са съществен елемент от ефективната лекарствена регулация. Вярно е, че по време на програмите за състрадателна употреба е

възможно да се събират данни за безопасността, но все пак те не мога да заменят клиничните изпитвания.

Следователно програмите за състрадателна употреба не трябва да забавят започването и провеждането на клинични изпитвания, които целят да предоставят съществена информация за съотношението полза/риск на лекарствените продукти. Ако е възможно участието в клинично изпитване, би трябвало това е да първата опция за пациентите, преди да им бъде предложена програма за състрадателна употреба.

По своята природа състрадателната употреба има терапевтична цел, а не изследователска. В същото време обаче се използват често лекарства, които са все още във фаза на изпитвания. Данните, които могат да се съберат по време на програма за състрадателна употреба са лимитирани, особено в сравнение с рандомизираните клинични изпитвания, които са съвременния златен стандарт за изучаване на безопасността и ефикасността на лекарствените продукти. FDA например не приема програмите за състрадателна употреба като значим източник на надеждни данни за безопасност или ефикасност, въпреки че докладването на нежелани събития е задължително. По тази причина, тези данни не влияят върху финалното решение за разрешаване на лекарството за употреба от страна на Американската агенция.

Етичните дилеми свързани с употребата на неразрешени лекарства, включително с лекарства-сираци са комплексни и трябва да се оценяват различни фактори. Поради спецификите на състоянието и характеристиките на пациентите, намиращи се в уязвима ситуация, каквито са пациентите с редки болести, от съществено значение е правилното провеждане на процеса на информирано съгласие. С цел опазване правата на пациентите, които се заложили още в Декларацията от Хелзинки, формата за информирано съгласие задължително трябва да съдържа адекватна информация за ползите и рисковете от предложеното лечение, което все още не е с доказана безопасност и ефикасност. Друг важен аспект е квалификацията на лекуващия лекар, която трябва да бъде особено висока. Това е важно по няколко причини, първата от която е естеството на заболяването. На второ място е рискът от сериозни нежелани събития и възможни усложнения. Наред с медицинската квалификация важно условие е и разбирането от страна на лекаря на етичните аспекти на избора, който трябва да се направи. Друг ключов момент е справедливата селекция на пациентите. Производителите са правно ограничени в разпространението на лекарствени продукти извън контекста на клиничните изпитвания и условията на разрешение за употреба. Не всички пациенти имат достъп до информация за лекарствени продукти, които все още не са одобрени за

разпространение на пазара и за приложение в стандартната медицинска практика. Достъпът на пациенти до програми за състрадателна употреба може да бъде ограничен също и от икономически, социални и логистични фактори. Това води до значително предизвикателство от етичен характер, тъй като справедливата селекция на пациентите трябва да се базира само на медицински критерии.

9. Проучване на бариерите пред генеричната замяна на лекарствасираци (и съответно на биоподобни лекарствени продукти)

Друг подход за повишаване на достъпността до лекарствата-сираци е промоцията на генеричната употреба и замяната с биоподобни лекарства, там, където има такива (при изтекли права на защита). В условията на недостиг на лекарствени продукти или забавяне на достъпа по икономически причини (необходимост от задържане на разходите) генеричната замяна предлага възможности за подобряне на достъпа на хората до необходимото им лечение. След изтичането на патента на референтния продукт, предписването на генерични и биоподобни алтернативи дава възможност за освобождаване на ресурси, които да се насочат към осигуряване на достъп до нови лечения, при осигуряването на качествени, безопасни и ефикасни терапевтични алтернативи, гарант за което са съответните регулаторни агенции, издали разрешението за употреба на генеричните и биоподобни лекарствени продукти (ЕМА или националните лекарствени агенции на държавите-членки). Така например в списъка с лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС за приложение при редки болести без предварителен статут има 8 продукта с INN adalimumab, 7 лекарствени продукта с INN bevacizumab, 7 продукта с INN filgrastim, 5 продукта с INN bortezomib, 2 продукта с INN etanercept и пр. (Таблица 8), което означава, че темите за генеричната лекарствена политика са актуални и в областта на лечението на редки заболявания.

Таблица 8. Лекарства за лечение на редки болести - биоподобни и референтни продукти

INN	Генеричен/биоподобен продукт	Оригинален продукт
adalimumab	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Idacio, Imraldi, Kromeя, Yuflyma	Humira
bevacizumab	Abevmy, Alymsys, Aybintio, Equidacent, Mvasi, Onbevzi, Oyavas	Avastin
bortezomib	Bortezomib Accord, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Hospira, Bortezomib Sun	Velcade
etanercept	Nepexto, Erelzi	Enbrel
filgrastim	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio	
miglustat	Miglustat Dipharma, Miglustat Gen Orph, Yargesa	Zavesca

pemetrexed	Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Hospira, Pemetrexed Krka, Pemetrexed Lily, Pemetrexed Medac, Pemetrexed Sandoz	Alimta (не е в ПЛС)
rituximab	Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima, Blitzima	Mabthera
sildenafil	Mysildecard	Revatio
sirolimus	Torisel	Rapamune
voriconazole	Voriconazole Hikma	Vfend

Доклад на Европейската комисия (ЕК) от септември 2012 г. прави обзор на мерките, които държавите в ЕС са предприели по отношение на задържането и намаляването на публичните разходи за лекарства. Тези мерки са обобщени в Таблица 9, като всички те имат за цел да осигурят рационална лекарствена употреба и да контролират публичните разходи за лекарствени продукти. Въпреки, че се наблюдават някои национално-специфични мерки, има такива, които се прилагат от всички държави с тази цел, предвид фискалния ефект от икономическата и финансова криза върху държавите. Тъй като разходите за лекарствени продукти постоянно нарастват, мерките за задържането им все повече и повече са във фокуса на вниманието на политиците, които следва да осигурят задържане или намаляване на разходите без компромис с качеството на здравеопазването.

Таблица 9. Мерки за намаляване на разходите за лекарствени продукти в ЕС

Област	Инструменти
Ценообразуване на лекарствени продукти	Вътрешно и външно референтно ценообразуване; периодичен преглед и актуализация на цените; диференцирана ставка на ДДС.
Реимбурсиране на лекарствени продукти	Оценка на здравните технологии (НТА); наличие на позитивни/негативни лекарствени списъци, клъстериране.
Пускане на пазара	Сроковете в различните държави варират, но са съгласно Transparency directive.
Контрол върху разходите	Отстъпки, claw back, pay-back, споразумения за споделяне на риска (risk-sharing agreements), замразяване или намаляване на цените на лекарствата, централизирани доставки.
Търговия на едро и дребно	Генерична субституция , claw back, регресивна схема за надценките.
Лекари	Мониторирание на навиците на предписване на лекарите, въвеждане на фармакотерапевтични ръководства, бюджети за лекарства, финансови стимули за лекарите, квоти при предписване на лекарства, образователни и информационни кампании.
Пациенти	Доплащане, образователни и информационни кампании.

Външното референтно ценообразуване се прилага в 24 държави-членки на ЕС – изключение са Великобритания, Швеция и Дания. Изборът на референтни държави е от изключителна важност за определянето на цената в конкретна държава, като ценовите разлики между отделните държави, отчетени през 2005 г. достигат до 60%. Източно-европейските държави имат най-ниски цени на производител в ЕС, като цените достигат

до 70% от средната в ЕС. Чрез този инструмент държавите бързо могат да постигнат намаление на публичните разходи за лекарствени продукти. През 2001 г. Kanavos намира разлики от 93% между най-ниската и висока цена на производител в ЕС. България, макар да е една от държавите-членки с най-ниски цени на производител в рамките на ЕС (заедно с Румъния и Полша) плаща относително много по отношение на БВП за глава от населението.

Един от методите за задържане на разходите и за подобряване на достъпа до необходимото лечение е *генеричната субституция*. Генеричната субституция като инструмент за намаляването на публичните разходи за лекарства е задължителна в 8 държави-членки на ЕС, препоръчителна в 14 държави и е забранена в няколко държави-членки. Потенциалът на този инструмент за генериране на спестявания е значителен. Седем държави-членки (Великобритания, Германия, Франция, Полша, Унгария, Гърция и Португалия) са реализирали средно около 20% спестявания от генерично заместване за периода 2012-2016 г. В Германия от 1993 година насам, делът на генеричните лекарствени продукти нарасна от 38 на 71%. В някои държави като Холандия, при електронното предписване на лекарства, търговското наименование на продукта автоматично се трансформира от програмата в генерично наименование.

През 2010, 2011 и 2012 години 23 държави-членки на ЕС предприемат значителни реформи в лекарствените политики, целящи ограничаване на разходите за лекарства. Най-често от описаните по-горе инструменти се прилагат договарянето на отстъпки, *pay back*, замразяване или намаляване на цените, намаляване на ДДС за лекарствата, промяна в референтните за ценообразуването държави, промяна в правилата за вътрешно рефериране, клъстериране, въвеждане на позитивни и негативни лекарствени списъци. По-ограничено използване имат намаляването на надценките, ревизиране на критериите за включване на лекарствените продукти в ПЛС, увеличаване на доплащането за пациентите, въвеждане на *предписване по генерично наименование*, електронно предписване и *промоция на генеричните лекарства сред населението*.

Предписването по генерично наименование е задължително в 5 държави-членки и препоръчително в 18 държави-членки на ЕС. В някои държави на ниво регион, за определен период, специалност или лекар се определят пределни бюджети за лекарства. Тази мярка е въведена в 9 държави-членки. Финансови стимули за лекарите (или обратно – глоби при установено неспазване на фармакотерапевтичните ръководства) са въведени в поне 11 държави-членки на ЕС. Квоти при предписване на лекарства са въведени поне в 6 държави-членки – напр. във Франция определен процент

от предписаните рецепти трябва да бъдат с генерични лекарствени продукти. В повечето държави-членки лекарите могат да получат съвети, които да им помогнат за по-рационално предписване на лекарствата, техническа подкрепа и др. 24 държави-членки са въвели фармако-терапевтични ръководства, като в Австрия, Белгия, Германия, Унгария и Словакия спазването им е задължително.

Съществуват различни регулаторни подходи за въвеждане на генеричната замяна. Не всички политики за стимулиране на търсенето на генерични лекарства ангажират само фармацевтите. В някои държави, напр. Белгия тези политики таргетират само лекарите, в други като Германия, Чехия и Швеция мерките се фокусират върху фармацевтите, лекарите и пациентите, В Дания и Полша – върху фармацевтите и пациентите, а в Италия, Испания и Швейцария – само върху фармацевтите. В зависимост от това кого и как таргетира политиката за стимулиране на търсенето на генеричните лекарства, тя е с променлив успех. Така напр. през 2005 г. в Белгия се въвежда предписването на лекарствени продукти под тяхното INN, но без то да има задължителен характер и така 3 години по-късно, през 2008 г. само 3% от предписанията на лекарите са генерични. Това води до по-високо ниво на доплащане от страна на белгийските пациенти, в сравнение с пациенти от другите европейски държави. Интересен факт, е че още през 1993 г. в Белгия промяна в нормативната уредба позволява на фармацевтите, при съгласие от страна на лекарите и пациентите да могат да предлагат замяна с генеричен продукт в аптеката. 15 години по-късно, авторите на публикацията отчитат, че тази планирана промяна така и не е влязла в сила, поради неподписването на кралския декрет, необходим за това. Генеричната замяна от фармацевти съвсем не е нов регулаторен подход. От средата на 1984 г. в приблизително половината щати на Съединените Американски Щати (САЩ) фармацевтите имат известно право на избор на бранд при отпускане на лекарствени продукти.

Ролята на регулаторните органи в осигуряването на адекватна генерична субституция е критична за процеса. В Дания, където генеричната субституция се прилага от 1991 г., Агенцията по лекарствата определя кои лекарствени продукти са подходящи за замяна. В Белгия, регулаторният орган (FAMHP) изготвя и поддържа изчерпателен списък с лекарства, които не могат да бъдат заменени след започването на лечение с тях. Той включва предимно лекарства с тесен терапевтичен индекс. В допълнение, има и списък с лекарства, които не могат да се предписват под INN. През 2012 г. се актуализира нормативната уредба в Белгия, регламентираща предписването по INN, като се определя

минимално количество рецепти за генерични лекарства с по-ниски цени, изискуемо от лекарите и лекарите по дентална медицина на годишна база.

Не всички лекарствени продукти са подходящи за генерична замяна. Така например Агенцията по лекарствата във Великобритания (MHRA) съветва продуктите, съдържащи ciclosporin, да не подлежат на автоматична замяна. Новото законодателство в Ирландия, в сила от 2013 г. изисква фармацевтите да предлагат на пациентите възможността за генерична субституция с по-евтин, заменяем продукт. До 2013 г. фармацевтите са били длъжни да отпускат предписания от лекарите лекарствен продукт. Изследване сред 762 медицински специалисти и 353 пациенти в Ирландия показва, че над 84 % от пациентите са запознати с концепцията на генеричната субституция и я подкрепят, както и 74 % от предписващите лекари и 84 % от фармацевтите. Основните пречки за успешно въвеждане на генеричната замяна според медицинските специалисти са свързани с биеквивалентността на генеричните продукти, пригодността на софтуера, използван от общо практикуващите лекари (ОПЛ) и наличността на т.нар. брандирани генерични лекарствени продукти.

Очевидно е, че не всички лекарства се възприемат от регулаторите и медицинските специалисти като подходящи за генерична субституция. Как стои този въпрос за лекарствата, разрешени за употреба при редки болести, които имат генерични алтернативи или биподобни такива? Според Di Paolo, генеричната субституция на лекарства, прилагани за лечение на сложни заболявания следва да се прилага само след сериозно обмисляне и дори може да бъде противопоказана при редки заболявания, като дава примери за проблематични субституции. На този етап има все още ограничени данни за генерична субституция при лекарства-сираци. За лекарства обаче за често срещани заболявания са известни случаи на проблемни субституции, като напр. такива са докладвани при levothyroxine, имуносупресори при трансплантирани пациенти, антиепилептични лекарства и антидепресанти. На световния фармацевтичен пазар, включително и на българския има няколко лекарствени продукта, съдържащи imatinib. Документирани са няколко случая на продукти с imatinib в развиващи се и държави с нисък доход, които показват разлики в бионаличността с референтния продукт. Въпреки това, авторите признават, че тези резултати не се отнасят за лекарствени продукти с imatinib, които са разрешени за употреба от западните здравни власти.

Няколко проучвания показват, че генеричната субституция може да намали придържането на пациентите към терапията, поради създадо се объркване и притеснение у пациенти, които са лоялни към съответния вид продукт. Други проучвания показват,

че след генерична субституция има повече докладвани нежелани лекарствени реакции. Тези притеснения са още по-изразени при биологичните лекарства, които са продукт на биотехнологични процеси, поради причините, изложени в част II.8.3 от дисертационния труд. Биоподобните лекарства не се разглеждат като генеричен вариант на референтното лекарство. Това се дължи най-вече на естествената изменчивост и по-сложното производство на биологичните лекарства, които не позволяват точно повтаряне на молекулната микрохетерогенност. Ето защо за регулаторно одобрение на биоподобни лекарства се изискват повече изследвания, отколкото при генеричните лекарства, за да се гарантира, че малките разлики не засягат безопасността или ефикасността. Друго притеснение, свързано с лекарствата-сираци, които са биоподобни е присъствието на онечиствания или различни стабилизатори, които могат да увеличат имуногенността.

Редките болести са сложни, хронични и често тежко протичащи заболявания, които изискват навременно, и в повечето случаи доживотно лечение. Хората с редки заболявания са често крехки и във физически и в психологичен план, като често това са деца и подрастващи, които се лекуват на базата на резултатите от клиничните изпитвания, проведени при възрастни пациенти. По принцип, както при много лекарства за лечение на често срещани заболявания и при редките болести се очаква генеричните продукти да намалят разходите и да ги направят по-достъпни за лечение. Все пак някои съобщения в научната литература ни дават основание да бъдем предпазливи в препоръките за генерична замяна, когато се касае за лечение на редки болести. Ако такава замяна е наложителна, то следва да бъде контролирана, както и да бъде обсъдена с пациента, който трябва да бъде ангажиран в решението за замяна. Има данни, които сочат, че пациентите трудно се съгласяват да променят своето лечение (300, 386).

Генеричната субституция при лекарствата за лечение на редки болести следва да бъде провеждана в контролирани условия, в центъра на които са поставени интересите на пациентите и резултатите от лечението.

10. Недостиг на лекарства

Понякога лекарствата за лечение на редки болести са в недостиг, за който може да има различни причини и който може да постави и пациента и медицинските специалисти в трудна ситуация. Един от начините да се осигури достъпността на тези лекарства в чисто физически план е и тяхното навременно планиране, разпространение до необходимите крайни точки (при спазване на необходимите температурни условия) и предотвратяване на ситуациите на недостиг или ефективното справяне с тях, тогава,

когато те възникнат. Недостигът на лекарства засяга много държави. В дисертационния труд са разгледани публикациите в научната литература посветени на тази проблематика, които изследват обхвата, причините за недостига и въздействието му върху системите на здравеопазването и пациентите. В държавите, в които този проблем се анализира по-отдавна в последните години се наблюдава задълбочаване на явлението “недостиг на лекарства”. Така напр. в САЩ само за няколко години недостигът на новоразрешени лекарствени продукти се повишава от 70 лекарства през 2006 г. на 267 лекарства през 2011 г. В някои държави случаите на недостиг на лекарства за периода между 2005 и 2010 г. са се утроили. Безспорно това е проблем, който се задълбочава и то далеч преди да се изправим пред ситуацията с пандемията от COVID-19. В Германия са регистрирани 42 случая на недостиг през 2013 г., 268 случая през 2018 г. и съответно 355 случая за 2019 г. Мащабно проучване в Европа през 2014 г., открива, че **21% от болничните фармацевти докладват, че се сблъскват с недостиг на лекарства всеки ден, а 45% - всяка седмица**. Един от пет фармацевти споделя, че не може да се справя с голяма част от тези ситуации и посочва, че недостига на лекарства причинява неудобства на пациента, произтичащи от преустановяване на назначеното лечение.

Безспорно, мащабът на проблема “недостиг на лекарствени продукти” е достатъчно голям, след като Европейската комисия (ЕК) е счела за нужно да се координират усилията на държавите-членки на ЕС за преодоляването му на европейско ниво. В периода 2000-2018 г. **случаите на недостиг на лекарства в ЕС нарастват 20 пъти**.

ЕМА и мрежата на ръководителите на лекарствените агенции в ЕС (Heads of Medicines Agencies (HMA)) създават през 2016 г. HMA/EMA Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use, чиято основна цел е да осигури стратегическа подкрепа и съвет на държавите-членки на ЕС в случаи на прекъсвания в регулярните доставки на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба. Сред ключовите приоритети на тази работна група са намирането на регулаторни подходи за намаляване на прекъсванията в редовните доставки на лекарствените продукти (напр. чрез споделяне на работата между регулаторите, намаляването на административни срокове и пр.), разработването на указания за фармацевтичните компании за докладване на случаите на недостиг на лекарства, окуражаване на споделянето на добри практики и информация между отделните държави-членки, засилване на сътрудничеството между заинтересованите страни и комуникацията с пациентите относно недостига на лекарства. Когато недостигът на

лекарствен продукт засяга продукт, разрешен по централизирана процедура, притежателят на разрешението за употреба е длъжен да информира и ЕМА, за което има издадени указания от Агенцията. Според Европейския парламент, геополитическите измерения на недостига на лекарства в ЕС са:

- Зависимост на 80% от активните субстанции от Индия и Китай;
- Зависимост на 40% от крайните лекарствени продукти, продавани в ЕС от Индия и Китай;
- Китай и Индия произвеждат около 60% от употребявания в световен мащаб paracetamol, 90% от penicillin-a и 50% от ibuprofen-a.

Според данни от Европейския парламент, повече от 50% от лекарствата, които са в недостиг са лекарства за лечение на онкологични заболявания, инфекции и неврологични заболявания (епилепсия, болест на Паркинсон) др.. Пандемията от COVID-19 задълбочи съществуващият преди това недостиг на лекарствени продукти. През април 2020 г. университетски болници в ЕС предупредиха за опасността от изчерпване на запасите от някои лекарства - анестетици, антибиотици, препарати за отпускане на мускулите и други. Причините бяха намалялото производство, ограниченията за износ от други държави и стремежът към натрупване на резерви по време на здравната криза. След анализ на задълбочения недостиг от необходими лекарствени продукти и причините за това, на 17.09.2020 г. Парламентът прие резолюция, призоваваща Европа да си гарантира самостоятелност в здравната област, като осигури снабдяването, възстанови местното производство и подобри координацията в рамките на ЕС.

Въпросът за недостига на лекарствени продукти засяга и лекарствата за лечение на редки болести, като за тези пациенти нерядко лечението е животоподдържащо и не е допустимо да има прекъсване. През 2014 г. Felemban и кол. съобщават, че около една четвърт от лекарствата, които са показани за лечение на редки заболявания са в недостиг, като най-честата причина, в сравнение с други лекарства е производствената.

10.1. Влияние на недостига на лекарствени продукти върху системите на здравеопазване

Анализът на влиянието на недостига на лекарства включва преценката на много фактори, като продължителност на недостига, наличности от засегнатия продукт, както и от терапевтичните му алтернативи, засегнатата популация и пр. Подобен анализ включва и преценка и на влиянието на недостига на конкретен лекарствен продукт върху провеждането на други терапии (напр. необходимост от отлагане на хирургична

интервенция), необходимостта от пренасочване на пациенти към болнични лечебни заведения, в които лекарствени продукт е наличен или отлагане на планови операции.

Последствията от недостига на лекарства могат да бъдат клинични, икономически и политически. Закъсненията в лечението на пациентите, дължащи се на забавянето, поради недостиг на лекарства влошава качеството на медицинската грижа, както и може да има директно вредно въздействие върху прогнозата на пациента и протичането на заболяването и да представлява риск за пациента. Смяната на лечението с терапевтична алтернатива, която е по-непозната може да доведе до грешки в терапията като напр. предозиране или субдозиране, както и неправилно приложение. Недостигът на лекарствени продукти може да доведе до нелечение, непридържане към терапията, както и до лекарствени грешки, произтичащи от опити за смяна на терапията.

Решаването на въпросите, свързани с осигуряването на необходимите лекарства в условия на недостиг, включително на терапевтични алтернативи е свързано с допълнителни разходи за системите на здравеопазване и уронва доверието на пациентите в системите на здравеопазване. Разходите и времето, свързано с търсенето на решения за преодоляване на недостига са значителни. Налице са и скрити разходи, свързани с допълнителните дейности, необходими за осигуряване на лекарствения продукт в недостиг или на съответната терапевтична алтернатива.

10.2. Причини за недостиг на лекарствени продукти

Причините за недостиг на лекарствените продукти могат да бъдат най-разнообразни като напр. производствени причини, възникване на остри здравни нужди, външни политически и икономически фактори, маркетингови причини, логистични проблеми, легална паралелна търговия и пр. Причините за недостиг на лекарствени продукти могат да бъдат, както породени от промени в търсенето на определени лекарства (demand side), така и от страна на предлагането (supply side). Много често в обществените дискусии по повод на недостига на лекарствени продукти в България се пропуска да се посочват и анализират причините от страна на търсенето. Някои автори считат, че различните причини за недостиг на лекарства са взаимно свързани и имат един общ аспект – лекарствата, които са в недостиг на даден пазар, не са привлекателни от търговска гледна точка в контекста на съответния пазар.

10.3. Причини от страна на търсенето

Различни причини и допринасящи фактори могат да обусловят ситуация, при която търсенето на определени лекарствени продукти да не може да бъде адекватно осигурено от системата на лекарственото снабдяване. Така например неочаквани промени в търсенето или флуктуации могат да доведат до недостиг на лекарствени продукти, който да се задълбочи от това, че притежателите на разрешения за употреба и търговците на едро нямат достатъчно запаси или не реагират навреме. Промяната във фармако-терапевтичните ръководства за лечение на определени социално-значими заболявания и произтичащото от това повишено предписване на определени лекарствени продукти също може да доведе до недостиг.

За лекарства, които се договарят в тръжни процедури (за болнична употреба), причините за недостиг може да бъдат неуспешни преговори – напр. едната страна по преговорите не е удовлетворена от цената, срока на годност или други условия по доставката. Болничната употреба на лекарства може да повлияе употребата на лекарства за домашно лечение и да създаде ситуация на недостиг – напр. при кратко време между сключването на договорите и задължението за доставка на количества по тях. Това е особено валидно за лекарствени продукти, които са изцяло обект на внос.

Причина за недостиг на определени лекарства, особено нови такива може да бъде и ограничения бюджет. Намалението на предвидения за дадени лекарства бюджет може да резултира в намаление на цените на определени лекарства, което застрашава интересите на притежателите на разрешенията за употреба за дадения пазар и с цел да предотвратят срива на цените и на други пазари, те предпочитат да не доставят.

10.4. Причини от страна на предлагането

Счита се, че за да се предотврати недостиг на лекарства, най-желана е ситуацията, в която различни лекарствени продукти, но с едно и също лекарствено вещество (INN) се предлагат от най-малко трима производители. Особено рискови за недостиг са продукти, които не са атрактивни за фармацевтичната индустрия. Сливания и придобивания на фармацевтични компании също имат потенциала да намалят портфолиото от предлагани лекарства.

Често недостигът на лекарствени продукти се дължи на проблеми с качеството и суровините, установени в производителите или на недостиг на суровини. Повечето от случаите на недостиг на лекарства се дължат на проблеми с качеството на мястото на производство на крайния продукт.

Несъответствието с изискванията на Добрата производствена практика за лекарства (GMP) също може да доведе до недостиг на лекарства, ако установяването на такова несъответствие доведе до неосвобождаване на партии лекарствени продукти за продажба или блокиране и изтегляне на партии от лекарствоснабдителната мрежа. Възможни са ситуации, при които изтеглянето на продукта или неосвобождаването на партии от него може да нанесат много по-голяма вреда на обществото, отколкото разрешаване на оставането на продукта на пазара. 46.6–55.1% от недостига на стерилни инжекционни антиинфекциозни или сърдечносъдови лекарства в периода 2012 – 2014 г. касае лекарства, произведени от производители, получили несъответствия с GMP от Агенцията по храните и лекарствата в САЩ. Производственият капацитет е бил причина за 30% от недостига на лекарства в периода 2011-2013 г.

Една от най-честите причини за недостиг от страна на производителите на лекарства е сложното и времеемко производство. По-често недостиг се наблюдава при лекарства, които имат сложна производствена схема, с участието на подизпълнители, отколкото при тези, които са с по-къс, директен производствен процес. Това е така, защото контролът на по-сложните производствени процеси е по-труден и има повече рискове, свързани с качеството. Недостиг на суровини, необходими за производството е друга честа причина за недостиг на краен лекарствен продукт, особено, когато производителят на суровината е без алтернатива. Тогава проблемите, свързани с качеството, касаещи производителя на суровината може да се проявят като проблеми на производителите на крайния продукт.

Поддържането на системи за управление на качеството в производители, отговарящи на всички приложими стандарти е предизвикателство на съвременната регулация на лекарства. Честата промяна на регулаторните изисквания поставя допълнителни условия на непредвидимост при навлизане на пазара. Степента на критичност се определя от терапевтичната употреба и наличието на алтернативи.

Понякога недостигът се дължи на логистични причини – напр. по-дълго време за доставка (времето от заявката на количествата до щаб-квартирата на фармацевтичната компания/завода до получаването им в страната). Според някои публикации това време може да варира от няколко месеца до две години (Финландия) и има потенциала да създаде недостиг при неправилно прогнозиране на продажбите или прекомерна употреба.

Недостигът на лекарствени продукти се повлиява и от структурата на кокретния фармацевтичен пазар, като особено това е валидно за държавите с малък по обем пазар,

като например Финландия. В почти всички интервюта, включени в публикацията малкия размер на пазара е считан за важен фактор, повлияващ недостига на лекарства.

10.5. Регулаторни причини за недостиг

Понякога причини за недостиг на лекарства на определени пазара може да бъде забавянето на разрешаването му за употреба, или забавянето на пускането на продукта на пазара след разрешаването му за употреба по регулаторни причини. Неравнопоставеност в достъпа до лекарства в различни държави от ЕС има дори по отношение на лекарства, разрешени за употреба по централизирана процедура.

Несъмнена е ролята и на законодателството, касаещо ценообразуването на лекарствата в създаването на ситуации на недостиг на лекарства. Форма на директен ценови контрол е референтното ценообразуване, при което се определя максимална цена за даден лекарствен продукт чрез сравнение с цените на други лекарствени продукти. При външното референтно ценообразуване цената на лекарствения продукт се сравнява с цените на същия лекарствен продукт в други държави членки на ЕС или Европейското икономическо пространство. При вътрешното референтно ценообразуване се сравняват цени на лекарствени продукти в рамките на една система, като са възможни два вида рефериране: - към лекарствени продукти с едно и също активно вещество; - към лекарствени продукти с фармакологично или терапевтично сравними активни вещества (например, различни видове пеницилини или др.) (18). Като резултат от постоянно намаляване на цените на лекарствата чрез вътрешно и външно референтно ценообразуване много фармацевтични компании губат интерес да предлагат лекарствата си на малки пазари, като този в България, поради риск цената на този вид пазари да повлияе цената на по-големи и значими пазари. Съгласно изискванията на нормативната база за продукти, за които референтната стойност се изчислява чрез групиране, в което не участват други притежатели на разрешения за употреба цените на продукта в референтните страни се декларират на всеки 6 месеца, а за всички останали продукти – на всеки 24 месеца, което потенциално означава намаление на цените на определени лекарства на всеки 6 и съответно на всеки 24 месеца, а реферирането се извършва към най-ниската цена на референтен лекарствен продукт в 10-те държави, определени като референтни (ЗЛПХМ, Наредба за цените). Видно е от *Таблицы 10 и 11*, че втората причина за преустановяване на продажбите на лекарствени продукти се дължи на маркетингови съображения, които предимно се дължат на това, че поради непрекъснатото намаляване на цените на лекарствата в контекста на външното

рефериране, за притежателите на разрешения за употреба на лекарства става неизгодно да поддържат разрешенията за употреба на лекарствата в държави, в които цените са ниски и тези цени се използват за референтни за други държави, представляващи по-големи пазари.

Разбира се някои причини за недостиг са по-чести от други. Например в проучването за Финландия, най-често се споменават като причини за недостиг размера на фармацевтичния пазар, внезапно повишаване на търсенето, поддържането на малки стокови наличности, дълго време за доставка или сложна и дълга верига на производство.

Affordable Medicines Europe (предишно име - ЕАЕРС) направи проучване през 12 държави-членки на ЕС относно най-честите причини за недостиг на лекарства. В Хърватска това са производствени проблеми (48.24%) и маркетингови причини (48.24%), в Чехия – производствени проблеми (49.13%), във Франция – производствени проблеми (44%), Германия – производствени проблеми (75.91%), в Унгария – маркетингови причини (63.18%), в Италия – производствени причини (61.16%), Испания – производствени причини (49%) и пр.

Таблица 10. Уведомления по чл.54, ал.2 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Година	Брой лекарствени продукти	Причина за преустановяване на продажбите	Временно/постоянно преустановяване
2019	10	Производствена	Постоянно
2019	0	Логистична	Постоянно
2019	14	Маркетингова	Постоянно
2019	40	Производствена	Временно
2019	1	Логистична	Временно
2019	34	Маркетингова	Временно
2020	11	Производствена	Постоянно
2020	0	Логистична	Постоянно
2020	20	Маркетингова	Постоянно
2020	47	Производствена	Временно
2020	1	Логистична	Временно
2020	31	Маркетингова	Временно

Източник: Изпълнителна агенция по лекарствата, информация получена по Закона за достъп до обществена информация

Таблица 11. Уведомления по чл.54, ал.4 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г.

Година	Брой лекарствени продукти	Причина за преустановяване на продажбите
2019	8	Производствена
2019	5	Маркетингова
2019	1	Логистична
2020	15	Производствена
2020	4	Маркетингова
2020	0	Логистична

Източник: Изпълнителна агенция по лекарствата, информация получена по Закона за достъп до обществена информация

10.6. Възможни решения за справяне с недостига на лекарствени продукти

Управлението на недостига на лекарствени продукти не се изчерпва само с внедряването на системи за събиране на информация относно конкретни случаи, а е необходимо и предлагането на специфични проактивни действия за преодоляване на диспропорцията между необходимите и наличните количества лекарствени продукти на различни нива в системата.

Според последното проучване на PGEU от 2020 г. в 80% от страните се прилага генерично заместване; внос от друга държава, в която лекарствения продукт е наличен (50%); заявяване от друг алтернативен източник в същата страна – напр. друга аптека (46%) и др., като част от тези решения са субект на законови ограничения – напр. необходимо е издаване на нова рецепта и може да изискват допълнително време и усилия от страна на фармацевтите и лекарите.

10.7. Уведомяване от притежателите на разрешения за употреба за преустановяване на продажбите (временно или постоянно)

С цел да се осигури прозрачност и навременно реагиране на всеки един недостиг, независимо от причините за него, съвременното лекарствено законодателство, включително българското изисква от притежателите на разрешение за употреба на лекарствени продукти да уведомяват своевременно агенциите по лекарствата, когато имат информация за предстоящ временен или постоянен недостиг на лекарствата, за да може процесите, свързани с осигуряването на необходимите лекарства да бъдат управлявани ефективно. Докладването на обстоятелствата, касаещи временното или постоянно преустановяване на продажбите на лекарствени продукти помага за справяне

със ситуацията на недостиг на лекарства, като позволява по-добро планиране на доставките, вкл. на тези на терапевтичните алтернативи.

В Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), това изискване се урежда с чл. 54, ал.2-4. Изискването е независимо от причините, които се посочват от притежателите на разрешения за употреба, два месеца преди преустановяване на продажбите, временно или постоянно, притежателят да уведоми Изпълнителната Агенция по Лекарствата (ИАЛ) – чл. 54, ал.2 от ЗЛПХМ. Уведомления по чл.54, ал.2 от ЗЛПХМ за периода 14.10.2019 г. - 14.04.2020 г. са обобщени в *Таблица 38*. При преустановяване на продажбите на лекарствения продукт в резултат на непредвидими обстоятелства притежателят на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствен продукт уведомява писмено ИАЛ в срок до 7 дни от установяване на обстоятелствата – чл.54, ал.4 от ЗЛПХМ.

От данните в *Таблицы 38 и 39* е видно, че за разгледания период и в България основната причина за преустановяване на продажбите (временно и постоянно), както и при преустановяване поради непредвидени обстоятелства е от страна на производството. Втората най-разпространена причина е “маркетингови съображения”. Декларирането на намеренията за пускането на новоразрешени лекарствени продукти на пазара също подпомага доброто планиране и превенция на ситуации на недостиг.

По-долу са изброени и останалите подходи възможни решения за справяне с недостига на лекарствени продукти, които са разгледани подробно в дисертационния труд:

- Разумна и балансирана лекарствена политики в контекста на държавния контрол по изпълнението ѝ;
- Паралелен внос на лекарства;
- Генерична субституция;
- Обмен на информация;
- Определяне на минимални запаси;
- Развитие и поддържане на силно местно производство на лекарства;
- Национални системи за докладване на недостиг;
- Ограничаване на паралелния износ на лекарствени продукти.

Предложение за модел на лекарствена политика в областта на редките болести

За пациентите с редки заболявания е от решаващо значение намирането на правилни политики за достъп до необходимото им лечение. Изборът на грешен модел води да загуба на живот, жизненост и необратими последици от заболяването.

За изграждането на каквато и да била политика в областта на общественото здраве е необходимо да има цялостен (холистичен) подход към дадения за решаване проблем (за което в центъра да бъде “поставен” пациента), и постоянно надграждане спрямо постигането на поставените измерими и мониториращи цели. За да бъде успешна една политика за хората с редки заболявания (очевидно от проучванията на достъпа до лекарства сираци, анализа на законодателството в областта на осигуряването на лечение на хората с редки заболявания и пилотното анкетно проучване на хора и родители на деца с редки заболявания, става ясно, че системата на здравеопазване в България далеч не е осигурила необходимата подкрепа за достоен живот на хората с редки заболявания). Значителна част от лекарствените продукти, които са разрешени за употреба за лечение на редки заболявания не са достъпни за пациенти с такива заболявания в България. Не е налице единна политика за осигуряване на лечение за пациентите с редки заболявания, а само отделни елементи на едно цялостно законодателство, вероятно създадени в израз на желания за хармонизиране с европейската политика за редките болести.

Обикновено, политиките в областта на редките болести се оценяват по пет критерии: координация на грижата, диагностика, достъп до лечение, информираност на пациентите и подкрепа и промоция на иновациите в разработването на нови терапии.

Очевидно е необходима ревизия на законодателството, но преди да се случи това е необходимо да се постави добрата основа за пълноценна и ефективна политика в областта на редките заболявания (Схема 1). Първата стъпка е стратегическа и тя касае полагането и доразвиването на няколко основни градивни елемента, които да поставят основите на цялостен (холистичен подход) в разработването на успешна политика за терапия на редките болести в България. Често системата на здравеопазването остава бездушна за съдбата на хората с редки болести и това е видно от създадения механизъм за включване на редките болести в списъка на редките болести, установени на територията на България, както и механизма за заплащането им от НЗОК и съответно утвърждаването на пределна цена и оценка на здравните технологии. Тези процеси не отразяват спецификата на редките болести. Какъв е опита на пациента от първото

поставяне на правилната диагноза до получаването на адекватно лечение? Колко и какви видове лекари е необходимо да се посетят? Има ли друга алтернатива за лечение? Има ли клинични изпитвания, в които може да се включи конкретния пациент? Това познание за света на болния от рядко заболяване е необходимо за изграждането на справедлива политика за редки болести, която да се прилага адекватно и навременно. Необходимо е да се създаде чувствителност у институциите към нерешените въпроси на хората с редки заболявания, включително у тези, които вземат решение за реимбурсирането на лечението. В този процес съществено място може да заемат и социалните платформи, както и създаването на пълноценна база данни (единични регистри има и към настоящия момент).

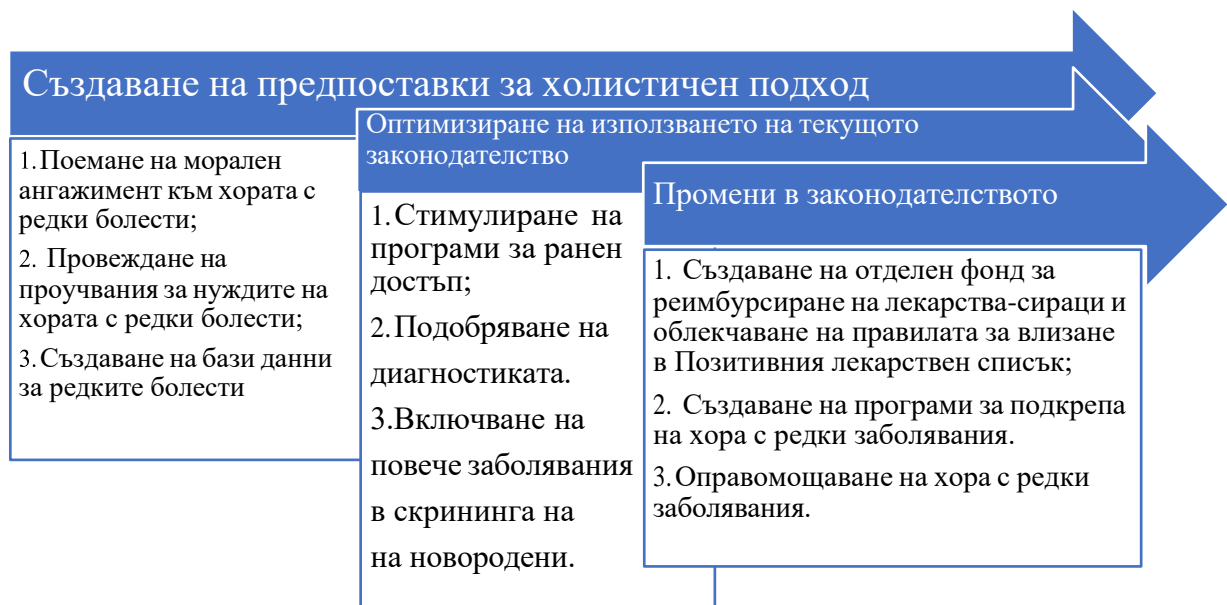


Схема 1. Модел за холистичен подход в терапията на редките болести

Сред хората с редки заболявания често се наблюдава непридържане към терапията в резултат на клинични и физиологични фактори. Необходимо е да се създадат програми за обучение на пациентите с редки заболявания, които да са насочени към повишаването на придържането към терапията, и в които фармацевтите и специалистите по здравни грижи могат да бъдат ангажирани, съобразно техните компетентности. Подобни програми може да включват обучения по прилагане на лекарствения продукт/лекарствените продукти, справяне с нежеланите лекарствени реакции и правилно съхранение и употреба на лекарствата. Пациентите, които знаят повече за

своето заболяване, както и за лекарствата, свързани с неговото лечение имат по-добро придържане към терапията и по-добри резултати.

Отделно може да се обмисли за допълнително облекчаване на изискванията по отношение на лекарствата-сираци. Предвид, че се касае за редки заболявания, за които в повечето случаи терапевтичните алтернативи за лечение са ограничени, изчакването на получаване на реимбурсация в други държави допълнително забавя достъпа на пациентите до необходимата им терапия, като в същото време се губи предимството от облекчените изисквания и ускорената процедура за разрешаване за употреба от страна на Европейската агенция по лекарствата.

Обмисляне на възможност за диференцирана оценка на лекарствата-сираци, предназначени за лечение на редки заболявания с цел оптимизиране и ускоряване на достъпа на пациентите до терапия, а от друга страна намаляване на административната тежест както за притежателите на разрешенията за употреба, така и за държавната администрация. Приемлив подход е използването на оценката на клиничната ефикасност и безопасност на EUNETHA за лекарства-сираци, в случай че има такава изготвена. По този начин, ще бъде избегнато дублирането на експертиза и намаляване на продължителността на административната процедура, което е в съответствие с препоръките на ЕС, а от друга страна ще осигури по-добър достъп на пациентите с редки заболявания до необходимото им лечение.

Паралелно с поставянето на по-фундаментални принципи на разбиране на предизвикателствата, които настоящата система на здравеопазване в България поставя пред хората с редки заболявания и възможните механизми за тяхното преодоляване като основа на една холистична политика за редки болести, е необходимо през призмата на тази цялостност и добрите практики на други държави-членки на ЕС, включително разгледаните в тази дисертация, да се прегледа и ревизира съществуващото законодателство за осигуряване на диагностика и лечение на редките болести.

Изводи

1. Независимо от въведените стимули, броят на лекарствата за редки заболявания все още е ограничен в България и това е по-очевидно в някои терапевтични области;
2. За лекарствата за редки болести, процедурата по включване в списъка за заплащане с публични средства, е значително по-сложна от останалите терапии,

- не само заради самата процедура по включване на болестта в системата за заплащане от НЗОК, а и заради съществуващия към момента процес за заявление за включване на рядка болест в списъка с редки болести и липсата на регламентиране на процеса за честотата на включване на болестите в списъка с редки болести, както и на процеса за заплащане на терапиите от страна на НЗОК;
3. Независимо от постигнатото след 2013 г. на общоевропейско ниво с въздействие върху отделните държави-членки за подобряване на достъпа на пациентите до високоспециализирани грижи, както и появата на нови диагностични и терапевтични подходи очевидно е, че в България достъпът на хората с редки болести до необходимото им лечение е сериозно затруднен и дори влошен, в сравнение с 2012 г.
 4. Ценообразуването и реимбурсирането в ЕС е силно усложнено поради индивидуалните подходи в различните държави членки. В България процесът за ценообразуване и реимбурсиране на лекарства-сираци и на конвенционални терапии е сходен и не са въведени облекчения.
 5. Програмите за състрадателна употреба представляват възможност за осигуряване на ранен достъп до лекарства-сираци за хората с редки заболявания, която е важна да се използва адекватно и в съответствие с философията на замисилът им, а именно – да се осигури приоритет достъп до лечение, за което няма алтернатива или съществуващата алтернатива е със значително по-ниска ефикасност или по някаква причина не е подходяща за конкретния пациент, при спазване на изискванията за осигуряването на приемливо ниво на безопасност.
 6. В подхода към лечението и диагностиката на редките заболявания съществуват редица разлики между отделните държави-членки на ЕС независимо от наличието на общоевропейска и наднационална концепция за подобряване на грижата за хората с редки заболявания, включително осигуряването на достъпна фармакотерапия.
 7. Сравнителният анализ на достъпността до лекарства за лечение на редки заболявания (и лекарства-сираци и такива без статут на лекарства-сираци) в България, Румъния и Гърция през 2012 г. показва, че и трите държави имат приети национални планове/програми за редки болести по това време и ясно се демонстрира желание за изграждане на институционална рамка и съответните услуги за диагностика и лечение на редките болести, както и за подобряване на достъпа до информация и съответните лекарствени продукти. Въпреки това, още

в онзи ранен период (около 2-3 години след приемането на националните програми/планове) става ясно, че България, Румъния и Гърция изпитват известни затруднения, свързани с привеждането на планове/програмите в действие и осигуряването на адекватен достъп на хората с редки заболявания до необходимото им лечение. Проучването от 2012 г. показва, че Гърция осигурява най-добър достъп до лекарства за лечение на редки болести, следвана от Румъния и България. Само 6 месеца след първото сравнение, Румъния отбелязва забележителен напредък по отношение на достъпа до лечение за хората с редки болести - 27.94 % и 24.29% увеличение съответно за лекарствата-сираци и тези, които са разрешени за приложение при редки болести без статут на лекарство-сирак. За сравнение, България и в двете категории няма с какво да се похвали – в първата има немошно увеличение от 0.91 % в броя на реимбурсираните лекарствени продукти, а във втората има дори намаление (-4.48%).

8. Направеното сравнение, 12 години по-късно между същите държави, показва, че достъпът до лекарства за лечение на редки заболявания в България се е влошил за този кратък период – от 35.29% на 29.3% за лекарствата с предварително определен статут на лекарство-сирак и от 53.33% на 47.74 % за лекарства, показани за лечение на редки болести без предварително определен статут.
9. Като цяло, в разгледаните държави, в които е въведена генеричната субституция има високо ниво на приемане на генеричната замяна сред пациенти, лекари и фармацевти. За успешното въвеждане на генеричната субституция е необходим диалог между всички заинтересовани страни, подкрепен от образователна кампания с разработване на съответните материали. Това е още по-наложително що се касае до лекарства-сираци, както и такива, които са разрешени за употреба за приложение при редки болести, но без предварително определен статут на лекарство-сирак. Генеричната субституция на лекарства-сираци следва да се провежда в контролирани условия, в центъра на които са поставени интересите на пациента и клиничните резултати.
10. Законодателството в България се нуждае от по-нататъшно усъвършенстване, за да се въведат ефективно основните концепции и философия на осигуряването на лечение за хората с редки заболявания с необходимото качество и бързина. Това касае както основното, така и поддържащото лечение, както и дейностите по осигуряване на съпътстващо лечение, рехабилитация и социална подкрепа.

Заклучение

Фокусирането на вниманието върху редките болести е сравнително ново явление в повечето държави-членки на ЕС. Доскоро обществените органи по здравеопазването и създателите на политиката като цяло пренебрегваха тези предизвикателства поради разклоняване на политическите дебати върху много отделни различни редки заболявания, вместо да се идентифицират общите проблеми, касаещи всички редки болести. Различните държави-членки на ЕС имат различно разбиране и ниво на осигуряване на достъп до лечение и цялостна грижа за хората с редки болести. Националните здравни системи на държавите-членки на ЕС се различават значително по отношение на тяхната достъпност и качество на грижите за хората с редки болести. Очевидно е, че гражданите на България с редки болести имат неравностоен достъп до експертни услуги и до лекарства-сираци, дори сравнение с държави, които са със сходни икономически характеристики. България все още не е разгледала всички възможни решения в тази област, както и липсва цялостен подход към този важен проблем на общественото здраве – адекватната и навременна грижа за хората с редки болести. Законодателството е непълно, а отделни инициативи, започнати преди години са изпълнени формално или “изоставени” – например Националната програма за редки болести. За последните 20 години е извършен напредък в областта на лечението на редки болести, но най-вече той е значителен по отношение на осведомеността на обществото по отношение на редките заболявания и проблемите свързани с тяхното диагностициране и лечение, както и осведомеността и познанията на медицинските специалисти.

Лекарствата-сираци имат съществена и незаменима роля в лечението на редките болести, но пациентите в България нямат адекватен достъп до необходимото лечение. Високите разходи за живот с рядко заболяване и ограничената наличност на лекарства-сираци, както и на лекарства, разрешени за употреба за лечение на редки заболявания без предварителен статут на лекарство-сирак е тежест за пациентите и техните семейства, както и за системите на здравеопазване. Все пак, съществуват възможности за подобряване на достъпа, включително чрез промени в европейското и местното специфично лекарствено законодателство и повишаване на интереса към редките болести сред медицинските специалисти и политици в областта на здравеопазването. Чрез отговарянето на тези предизвикателства и капитализирането на тези възможности, ние може да подобрим достъпа на хората с редки заболявания в България до

необходимото животоспасяващо и животоподдържащо лечение. 12-годишното проучване показва, че независимо от промените в българското законодателство (създаване на регулаторен механизъм за програми за състрадателна употреба, включване на нови заболявания в списъка с редки заболявания в България, увеличаване на броя на държавите, за които се изисква съответното лекарство-сирак да бъде реимбурсирано), които би следвало да подобрят достъпа до лечение на хората с редки заболявания, през разгледания период има налице влошаване на достъпа.

Осигуряването на адекватна подкрепа за хората с редки заболявания изисква преосмисляне на политиката в тази област, особено в две нейни части – осигуряването на грижа и лечение и осигуряването на достъп до лекарства-сираци. Може да се направи извод, че България все още няма цялостна, последователна и устойчива политика в областта на редките болести. Отделни, фрагментирани подобрения в българското национално законодателство са правени през годините, но те нямат цялостен и траен ефект върху подобряването на средата за лечение на редките болести. След силното начало и декларациите за осигуряване на съвременна грижа за хората с редки болести, заложи в Националната програма за редки болести за периода 2009–2013 г. голяма част от заложените дейности се изпълняват формално, а законодателните пречки пред улесняване на достъпа до лекарства-сираци не са решени и до този момент.

Сравнителният анализ с политиките в тази област в други държави показва, че България припознава приоритетите, отбелязани на европейско ниво за осигуряването на адекватна грижа за хората с редки заболявания, но системата на здравеопазване не е ориентирана пълноценно към хората с редки заболявания, и въпреки частичните и спорадични успехи в осигуряването на лечение с лекарства-сираци през годините, системата не е реорганизирана, така че да отговори напълно на нуждите в тази сфера.

Програма за хората с редки заболявания липсва у нас вече 10 години. България бе втората държава след Франция, която още в края на 2008 г. прие за изпълнение своя национална програма за редки болести за периода 2009–2013 г. Програмата обаче не изпълни докрай своите цели, нова след нея не беше приета. На фона на постигането на частични успехи в осигуряването на достъпа до лекарства-сираци, няма единна законодателна рамка, която да осигурява комплексен и траен подход към лечението на редките заболявания в България. Собствените изследвания проведени за установяване на достъпността на терапията за лечение на редки заболявания през последните 12 години показаха значително влошаване на достъпа до лечение в България.

Достъпът до безопасни, висококачествени и ефикасни лекарства е ключов елемент от социалното благополучие на хората, независимо от тяхното положение в обществото, образование, етническа принадлежност или професия. На европейско ниво е налице консенсус, че регулаторните политики трябва да бъдат преосмислени, за да се стимулират иновациите, особено в области с неудовлетворени медицински потребности, като фармацевтични иновации трябва да се ориентират в по-голяма степен към пациентите и да бъдат съобразени със здравните системи. Очевидно е, че България също трябва да преомили своята политика за осигуряване на лечение за редките болести, особено в светлината на резултатите, касаещи достъпа на българското население до лекарства за лечение на редки болести.

На европейско ниво вече се анализират начините за по-добро адаптиране на системата от стимули, предоставяни от ЕС за лекарствените продукти, за да бъдат стимулирани иновациите в области с неудовлетворени медицински потребности (напр. невродегенеративни и редки заболявания и детски онкологични заболявания), както и увеличаването на възможностите за сътрудничество между държавите-членки в областта на диагностиката и лечението на редките болести.

И така, с тези действия, на базата на целия събран до тук опит от приложението на националното и европейското лекарствено законодателство да се реализира основната цел на всяка една ефективна лекарствени регулация – не само да се разрешават за употреба качествени, ефикасни и безопасни лекарства, но те да бъдат достъпни във физически и финансов аспект за гражданите на ЕС, тогава и дотогава, когато и докогато имат нужда от тях.

Само допреди няколко години проблематиката на редките заболявания и лекарствата-сираци се обсъждаше само в тесен професионален кръг. Днес проблемите на хората с редки заболявания са в актуалния дневен ред на обществото. Това създава възможност заинтересованите страни да подтикнат институциите и медицинските специалисти към по-ефективни усилия за създаването на по-добър свят за хората с редки болести.

Препоръки към отговорните институции за изграждане на устойчив модел на политика за редките болести

На базата на резултатите от собствените проучвания и формулираните във връзка с това изводи, като израз на стремежа за преодоляване на недостатъците на

фрагментираната политика в областта на редките заболявания в България, бяха формулирани следните препоръки към законодателната и изпълнителната власт, които имат за цел да изградят една по-добра среда за хората с редки болести в страната:

Препоръки към Парламента

1. Да се възприеме холистичен (цялостен подход) към лечението на редките болести и да се направи цялостна оценка на законодателството в светлината на поставените цели (дали е осигурило постигането на поставените цели), както и да се направи последваща ревизия (допълнения и именения), която да даде възможност да преодолеем значителното закъснение в осигуряването на достъп до необходимото лечение;
2. Създаването на отделен фонд за реимбурсиране на лекарствени продукти, медицински изделия и процедури за лечение на редки заболявания;
3. Въвеждане на инструменти за ефективно справяне с риска от преразход за лекарствени продукти на НЗОК след анализ на ефекта от въвеждането на механизма за устойчивост върху иновативните терапии, евентуалната му актуализация и планиране на бъдещи разходи за лечение на редки заболявания;
4. Въвеждането на облекчения в процеса на включване на лекарства-сираци в Позитивния лекарствен списък, включително въвеждането на практиката на сключване на “споразумения за споделяне на риска” между НЗОК и притежателите на разрешенията за употреба на лекарствата-сираци;
5. Осигуряване на по-активно участие на представителните организации на хората с редки болести в различни процеси по администриране на лечението, включително като участници в експертни панели, консултиране на специфични политики, етичен контрол, управление на риска и планиране на дейностите.

Препоръки към Министерство на здравеопазването

1. Изработване и приемане на актуална Национална програма за редки болести;
2. Интегриране на записите по диагностика и лечение на редките болести, включително създадените вече регистри за отделни редки болести с Националната Здравно информационна Система (НЗИС);
3. Разширяване на процедурите и услугите, заплащани за лечението на редките болести – напр. дихателни процедури, психологическа помощ и социална подкрепа, както и необходими медицински изделия;

4. Организация и контрол посредством принадлежащите към Министерството структури на събиране на клинични, епидемиологични и фармакоикономически данни за лечението на редките болести в България;
5. Да се предприемат мерки по подобряване на диагностиката на редките болести (да се актуализира стандартът по медицинска генетика, да се предложат критерии за акредитиране на лаборатории, да се изработи "Национална програма за масов генетичен скрининг при новородени и селективен при високо-рискните новородени", скрининг на бременните и пренатална диагностика при рисковите бременни и да се осигури съответното финансиране за тези дейности);
6. Да се разработи Стратегически план за предотвратяване на недостиг за лекарства за лечение на редки заболявания (вкл. недостиг по производствени причини);
7. Да се разработи стратегия за стимулиране на фармацевтичните компании да използват възможностите на програмите за състрадателна употреба за предоставяне на ранен достъп до лекарства-сираци, които са в процес на разрешаване за употреба – напр. при започване на такава програма в България, индустрията да се възползва от по-облекчена процедура за включване в Позитивния лекарствен списък.
8. Въвеждането на процедура между НСЦРЛП и НЗОК за уведомяване на притежателя на разрешението за употреба в качеството му на заявител от страна на НЗОК за генерирания код по НЗОК след подаване на съответното заявление по реда на Наредба № 10. Оптимално решение би било генерирането на код по НЗОК да се инициира автоматично след включване на съответния лекарствен продукт в ПЛС, като това изрично е посочено от страна на притежателя на разрешението за употреба още със заявлението за включване в ПЛС, а не да се подава междинно ново заявление.

Приноси на дисертационния труд

Научно-теоретични приноси

1. За първи път е извършен цялостен анализ на правната уредба в областта на състрадателната употреба на лекарствени продукти за хуманна употреба в двата водещи региона в тази област – САЩ и ЕС;

2. Увеличаване на познанието в областта на регулациите в лекарственото законодателство, определящи достъпността на лекарствените продукти за лечение на редки заболявания;
3. За първи път в България е проучен въпросът за генеричното заместване като инструмент за подобряване на достъпността до лекарства за лечение на редки заболявания, като са приведени примери от държави-членки на ЕС, където този инструментариум успешно се ползва в управлението на лекарствената политика;
4. Установени са тенденции в развитието на законодателството в областта на лекарствата за лечение на редките заболявания, както и несъвършенства и празноти в правната уредба и са направени конкретни предложения за нормативни промени и препоръки за усъвършенстване на законодателството.

Научно-приложни приноси

1. Осъществен е цялостен анализ на регулаторните подходи, които определят достъпа хората с редки болести до фармакологично лечение: разрешаване на лекарства за употреба, ценообразуване и реимбурсиране на лекарствени продукти, оценка на здравните технологии, клинични изпитвания, модели на състрадателна употреба на лекарства и разпространение на лекарствата;
2. За първи път е проведен сравнителен законодателен анализ за достъпа до лечение на пациенти с редки заболявания в България, Гърция и Румъния, като е анализирана и динамиката на процеса в продължение на 12 години;
3. За първи път е проведен сравнителен законодателен анализ за достъпа до лечение на пациенти с редки заболявания в България, Сърбия и Швеция;
4. Анализиран е опитът и приложимата уредба на европейски държави относно прилагане на децентрализирани елементи и хибриден подход относно провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти, от гледна точка на повишаването на достъпността на фармакотерапията за лечение на редки болести;
5. За първи път е направен обзор на мерките за справяне с недостига на лекарствени продукти, като отделните мерки са коментирани в контекста на ситуацията в България, като са предложени практически решения.
6. Предложен е модел за подобряване на законодателството в областта на редките болести в България ,като са формулирани 5 препоръки към

законодателната власт и 8 препоръки към Министерството на здравеопазването.

Общ брой публикации, включени в дисертацията

1. **Assena Stoimenova**, Manoela Manova, Alexandra Savova, Bistra Angelovska, Guenka Petrova, Reimbursed orphan medicines in Bulgaria and the share of biotechnology-derived products, *Biotechnol.& Biotechnol. Eq.* 2011, 25(2), 2418-2423.
2. Ина Балканска, Александра Савова, **Асена Стоименова**, Генка Петрова, Реимбурсиране на лекарствени продукти в Германия през призмата на стремежа за намаляване разходите за лекарства, *Медицински преглед*, 48, 2012, № 4, 66-72.
3. Nebojša Pavlović, Bojan Stanimirov, Maja Stojančević, Milica Paut-Kusturica, **Assena Stoimenova**, Svetlana Goločorbin-Kon & Momir Mikov (2012) An Insight on Differences in Availability and Reimbursement of Orphan Medicines Among Serbia, Bulgaria and Sweden, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 26:5, 3236-3241.
4. **Stoimenova**, Jordanova, Health insurance legislation, Criteria for medicines reimbursement, international and Bulgarian practice, in *Social pharmacy and pharmaceutical legislation: lectures notes and practicals*, 2012, ISBN: 978-954-9318-18-0, 86-90.
5. **Stoimenova**, Procurement and contracting of medicines-procedures, tenders and international institutions, in *Social pharmacy and pharmaceutical legislation: lectures notes and practicals*, 2012, ISBN: 978-954-9318-18-0, 86-90.
6. Maria Kamusheva, **Assena Stoimenova**, Miglena Doneva, Albena Zlatareva, Guenka Petrova, A cross-country comparison of reimbursed orphan medicines in Bulgaria, Greece and Romania, *Biotechnol.& Biotechnol. Eq.* 2013; 27, (5), 4186-4192.
7. Г. Петрова, И. Гетов, **А. Стоименова**, А. Савова, М. Димитрова, Разрешаване употребата на лекарства на европейския пазар, Раздел VIII, *Социална фармация и фармацевтично законодателство*, Централна Медицинска Библиотека, Медицински университет-София, София-2015, ISBN 978-954-9318-37-1.
8. Г. Петрова, М. Стефанова, А. Савова, **А. Стоименова**, Производство на лекарствени продукти, Раздел IX, *Социална фармация и фармацевтично законодателство*, Централна Медицинска Библиотека, Медицински университет-София, София-2015, ISBN 978-954-9318-37-1, 184-202.

9. Г. Петрова, М. Стефанова, В. Петкова, **А. Стоименова**, А. Тодорова, Лекарствено снабдяване, Раздел X, Социална фармация и фармацевтично законодателство, Централна Медицинска Библиотека, Медицински университет-София, София-2015, ISBN 978-954-9318-37-1, 203-214.
10. Г. Петрова, **А. Стоименова**, А. Савова, М. Манова, М. Камушева, К. Андреевска, Д. Грекова, Разпространение на специфични групи лекарства, Раздел XX, Социална фармация и фармацевтично законодателство, Централна Медицинска Библиотека, Медицински университет-София, София-2015, ISBN 978-954-9318-37-1, 382-403.
11. Г. Петрова, В. Петкова, М. Манова, **А. Стоименова**, А. Савова, Финансиране и контрол на лекарствената достъпност, Раздел XXI, Социална фармация и фармацевтично законодателство, Централна Медицинска Библиотека, Медицински университет-София, София-2015, ISBN 978-954-9318-37-1, 404-427.
12. **Асена Стоименова**, Людмил Антонов, Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти, Първи годишник по болнична фармация, 2015, vol I, №1, 16-24.
13. **Асена Стоименова**, Александра Савова, Людмил Антонов, Аспекти от осигуряването на качеството на биотехнологичните лекарствени продукти: в Биотехнологиите лекарства – от лабораторията до пациента, Университетско издателство “Св. Климент Охридски”, София 2016 г., ISBN 978-954-07-4132-1, 245-255.
14. **Assena Stoimenova**, Stefan Penkov, Alexandra Savova, Manoela Manova, Guenka Petrova, Generic policy in Bulgaria: a policy of failure or success? *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.*, 2016, Vol.30, No5, 1031-1037 - включена в документацията, предоставена за конкурс за “професор”.
15. Екатерина Иванова, Илко Гетов, Станислав Георгиев, **Асена Стоименова**. Етични аспекти при клинични изпитвания с уязвими групи пациенти, сп. Наука Фармакология, 1 (14)/2017, 25-30 - включена в документацията, предоставена за конкурс за “професор”.
16. Maria Kamusheva, Konstantin Mitov, Miglena Doneva, **Assena Stoimenova**, Maria Dimitrova and Guenka Petrova, Efficacy and Safety of Reimbursed Orphan Medicines in Bulgaria – Systematic Review and Meta-analysis (Part I), *Journal of Pharmaceutical Research International*, ISSN: 2456-9119, Vol.: 17, Issue.: 5, 1-14, 2017.

17. Getova VI, Georgiev SR, **Stoimenova AH**, Petkova-Georgieva ES. Bulgarian experience with adverse drug reaction reports from patient and consumers – retrospective data-base study. *Folia Med (Plovdiv)* 2018;60(3):447-53. doi: 10.2478/folmed-2018-0016.
18. **Stoimenova A**, Kirilov B, Zaykova K (2019) Analysis of good distribution practice inspection deficiency data of pharmaceutical wholesalers in Bulgaria. *Pharmacia* 66(3): 85-89.
19. Виолета Гетова, **Асена Стоименова**, Илко Гетов, Станислав Георгиев, Пътят на лекарството-истини и факти. ISBN: 978-954-8142-17-5 - включена в документацията, предоставена за конкурс за “професор”.
20. **А. Стоименова**, Л. Антонов, Т. Бенишева, С. Огнянов, Регулация на радиофармацевтичните лекарства в ЕС, *Обща медицина*, 21, 2019, №4, 65-72, ISSN: 1311-1817.
21. Богдан Кирилов, **Асена Стоименова**, Евгени Григоров, Станислав Георгиев, Елина Петкова-Георгиева, Рационална употреба на лекарства, ISBN: 978-619-90647-9-5, ТЕА Дизайн ООД, 2019.
22. **Stoimenova AH**, Kirilov BJ, Gueorguiev SR, Petkova-Gueorguieva ES, Ognianov SG. Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in Bulgaria: an Analysis of Regulatory Inspection Findings. *Folia Medica*. 2020 Mar;62(1):165-171. DOI: 10.3897/folmed.62.e49802.
23. **Асена Сербезова**, Красимира Зайкова, Даниела Чамова, Регулаторен подход към лекарствата-сираци в САЩ и ЕС, *Varna Medical Forum* (2021), Suppl. 1, 316-326.
24. **А.Сербезова**, В.Маджаров, С.Георгиев, Регулаторни подходи за разрешаване на лекарства за употреба, София: ТЕА дизайн, 2021, ISBN - 978-619-91498-3-6 - монография.
25. **Асена Сербезова**, Антония Янакиева, Съвременна регулация на клиничните изпитвания, София: Фак. по общ. здраве "Проф. д-р Цекомир Воденичаров дмн", МУ, 2021, ISBN - 978-619-7452-30-3 - монография.
26. **Асена Сербезова**, Недостигът на лекарствени продукти: причини и решения. – *Обща медицина*, 24, 2022, № 1, 47-57.

Участия в научни симпозиуми и конференции, по теми, свързани с дисертацията

1. **Асена Стоименова**, Разработване, оценка и регулаторно приложение на фармакоикономиката – участието на пациентите, изнесен доклад, Втори Конгрес на пациентските организации, София, Принсес хотел, 8-9.06.2012 г.
2. Nebojsa Pavlovic, Bojan Stanimirov, Maja Stojancevic, Milica Paut-Kusturica, **Assena Stoimenova**, Momir Mikov. Access to orphan drugs in Serbia: a comparison with Bulgarian and Sweden, 6th European Congress of Pharmacology, 17-23.Jul.2012, Granada, Spain.
3. Мирослав Ненчев, **Асена Стоименова**, Влияние на политико-правната среда върху достъпа до лекарствени продукти и фармацевтични грижи, доклад, Български Фармацевтични Дни 2012, София, НДК, 23-24.06.2012 г.
4. Мария Камушева, **Асена Стоименова**, Генка Петрова, Сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в страни от Балканския полуостров: България, Гърция и Румъния, Трета Национална Конференция за редки болести, 14-15.09.2012 г., Пловдив.
5. Kamusheva, M., Georgieva, S., **Stoimenova, A.**, Petrova, G. Pilot cost study of chronic myeloid leukemia therapy (представен постер), ISPOR 15th Annual European Congress, Berlin, Germany November, 2012.
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp.
6. **Assena Stoimenova**, Methods of financing and decision making in healthcare in Central & Eastern in times of limited funds: revolution or evolution? (изнесен доклад за България), ISPOR 15th Annual European Congress, Berlin, Germany November, 2012.
7. Николай Герасимов, **Асена Стоименова**, Александра Савова, Мария Димитрова, Миглена Донева, Генка Петрова, Медицинските изделия в терапията на редки болести (постер), Четвърта Национална Конференция по редки болести, 13-14.09.2013 г., Пловдив, България.
8. Kamusheva, M., Vulchanova, T., Georgieva, S., Chervenкова, N, Krusteva, I., Samurjjeva, A., **Stoimenova, A.**, Petrova, G., Study of quality of life and costs for CML patients in Bulgaria, ISPOR 16th Annual European Congress, Dublin, November, 2013, http://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/details.asp.

9. **Stoimenova A.**, Savova A., Benisheva-Dimitrova T., Kamusheva M., Petrova G., Pharmaco-economic evaluation for reimbursement purposes in Bulgaria: recent updates, ISPOR 2014, Amsterdam, Netherlands, постер – награден.
10. **Асена Стоименова**, Биотехнологични лекарствени продукти в медицината (изнесен доклад), VII Национален конгрес по нефрология, гр. Хисаря, 20-22.11.2015 г.
11. H. Lebanova, M.Popova, J. Eftimov, A. Stoimenova, I.Getov, Adverse Drug Reactions Reporting By Patients-An Observational Study of the Bulgarian Pharmacovigilance Database, Drug Safety, vol.38, No 10, 2015.
12. **Асена Стоименова**, Национална здравна стратегия 2015 и целите за употреба на лекарства, семинар “Рационална употреба на лекарства”, организиран от Министерство на здравеопазването и Изпълнителната Агенция по Лекарствата, с подкрепата на Регионалния офис за Европа на Световната Здравна Организация, 17.09.2015 г., изнесен доклад.
13. Savova A., **Stoimenova A.**, Manova M., Zidarova B., Petrova G., Danchev N., Pharmaco-economic guideline for positive drug list application purposes implemented in Bulgaria, ISPOR 2015, Milano, Italy, постер, (абстрактът е публикуван във Value in Health, IF 3.824)
14. Н.Данчев, **А.Стоименова**, Оценка на здравните технологии през призмата на ИАЛ и НСЦРЛП (пленарен доклад), VI Конгрес по фармация с международно участие, гр. Сандански.
15. **Асена Стоименова**, Александра Савова, Стефан Пенков, Станислав Георгиев, Преглед на мерките за задържане и намаляване на разходите за лекарства в държавите от ЕС, VI Конгрес по фармация с международно участие, гр. Сандански.
16. Benisheva T., **Stoimenova A.**, Sidjimova D., Atanasova R., The HTA approach of novel treatments in the Central Eastern Country for 5 years period (2013-2017): The case of Bulgaria, Value in Health 21:S205, DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.1215.
17. Красимира Зайкова, Десислава Желязкова, **Асена Стоименова**, Нигяр Джафер, Антония Янакиева, Румен Стефанов, Особености на клиничните изпитвания с лекарства-сираци, Десета Национална Конференция по Редки Болести, Пловдив, 13-15.09.2019 г., налично на: https://www.researchgate.net/publication/340443918_OSOBENOSTI_NA_KLINICN_ITE_IZPITVANIA_S_LEKARSTVA-SIRACI.

18. Krassimira Zaykova, **Assena Stoimenova**, European Code against cancer, Conference: Sixth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference, October 25-27, 2019 At: Varna, Bulgaria. DOI: 10.14748/ssp.v6i0.6147.
19. Красимира Зайкова, Десислава Желязкова, **Асена Сербезова**, Даниела Манчева, Инспекции на клинични изпитвания в ЕС, изнесен доклад, 9-а Научна сесия за преподаватели и студенти на Медицински колеж – Варна, 26.03.2021 г.
20. **Асена Сербезова**, Красимира Зайкова, Даниела Чамова, Регулаторен подход към лекарствата-сираци в САЩ и ЕС, изнесен доклад, 9-а Научна сесия за преподаватели и студенти на Медицински колеж – Варна, 26.03.2021 г.
21. **A. Serbezova**, A. Yanakievap K.Zaykova, V.Nancheva, Comparative analysis of trends in HTA for new INNs in Bulgaria and France, European Journal of Public Health, Volume 31 Supplement 3, 2021, изнесен доклад.

Участия в проекти, свързани с дисертацията

1. **Стоименова, А.**, Георгиева, С., Камушева, М., Петрова, Г., “Проучване на качеството на живот и разходите за лекарствена терапия на пациенти с редки заболявания”, МУ-София, СМН, Договор № 45 от 2012 г., проект № 24 от 2012 г. – ръководител на проект.
2. Договор № 43, проект с входящ номер 407/19.01.2016г. от конкурса "ГРАНТ" за финансиране на изследователски проекти - 2016г. : Проучване на безопасността и ефикасността на лекарства за лечение на редки заболявания-систематичен преглед и мета-анализ, **член на изследователския екип.**