

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“
Катедра „Здравна политика и мениджмънт“

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“

Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт;

Професионално направление: 7.4. Обществено здраве;

Докторска програма: Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията

НА ТЕМА:

БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕС И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВОТА ПРИ ПУСКАНЕТО ИМ НА ПАЗАРА

Докторант: Елка Бончева

Научен ръководител: проф. Татяна Бенишева, дмн

София, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ В ТЕКСТА.....	7
СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ В ТЕКСТА	8
1. ВЪВЕДЕНИЕ	10
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
2.1. Биологични лекарствени продукти	13
2.1.1. Структура на биологичните лекарствени продукти.....	14
2.1.2. Характеристика на биологичните лекарствени продукти	15
2.2. Биоподобни лекарствени продукти.....	17
2.2.1. Определение и характеристики.....	17
2.2.2. Разрешаване за употреба.....	18
2.2.3. Пускане на пазара	25
3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	46
3.1. Цел.....	46
3.2. Задачи.....	46
3.3. Материали.....	47
3.4. Методи и методология	47
3.4.1. Документален анализ	47
3.4.2. Анализ на бази данни	48
3.4.3. Системен анализ	48
3.4.4. Общи изследователски методи	48
3.4.5. SWOT Анализ	48
3.5. Обект на изследването.....	48
3.6. Период на изследването	48
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	50
4.1. Сравнителен анализ на методите на ценообразуване и пускане на пазара на биоподобните ЛП в България и в референтните за България държави.....	50

4.2. Анализ на разрешените за употреба и пуснати на пазара биоподобни ЛП в България.....	65
4.3. Анализ на влиянието на пускането на пазара на биоподобните ЛП в референтните държави върху утвърдената цена на Rituximab, както и върху референтната стойност, заплащана от НЗОК в България.....	71
4.4. Анализ на разходите на НЗОК за лекарствена терапия на онкохематологични заболявания след пускането на пазара на биоподобни ЛП	82
4.5. Анализ на пазарния дял на биоподобните ЛП	93
4.6. Оценка на влиянието на нормативните изисквания върху достъпа до пазара на биоподобни ЛП	98
5. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ	100
5.1. Изводи.....	100
5.2. Препоръки.....	105
6. ПРИНОСИ.....	108
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ	112
Приложение 1 Ръководства и препоръки, приложими към биоподобните ЛП.....	112
Приложение 1А Ръководства, приложими към всички биоподобни ЛП.....	112
Приложение 1Б Други ръководства и препоръки, приложими към биоподобните ЛП	113
Приложение 2 Ценообразуване на биоподобните ЛП в ЕС	115
Приложение 2А Регулация на цените на биоподобните ЛП в ЕС	115
Приложение 2А Използван метод на ценообразуване за целите на реимбурсиране на биоподобните ЛП в ЕС.....	116
Приложение 3 Използване на тръжни процедури при биоподобни ЛП	117
Приложение 3А Използване на тръжни процедури при биоподобни ЛП за болнично лечение в ЕС	117
Приложение 3Б Използване на тръжни процедури при биоподобни ЛП за домашно лечение в ЕС	118

Приложение 4 Предписване на биологични ЛП	119
Приложение 5 Биологични и техните биоподобни ЛП, разрешени по централизирана процедура и пуснати на пазара в България към декември 2022 г.	120
Приложение 6 Решения на НЗОК за предоставяне на достъп до обществена информация.....	124
ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	130

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АТС класификация	Анатомо-терапевтично химична класификация/Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification
ДДС	Данък добавена стойност
ДБЕКЛ	Дифузен В-едроклетъчен лимфом
ЕИП	Европейско икономическо пространство
ЕК	Европейска комисия
ЕС	Европейски съюз
ИАЛ	Изпълнителната агенция по лекарствата
ЗЗО	Закона за здравето осигуряване
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ЗЛЗ	Закон за лечебните заведения
ЗОП	Закон за обществените поръчки
ЛП	лекарствен(и) продукт(и)
МКБ код	Код на заболяването по Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето, Десета ревизия
МЗ	Министерство на здравеопазването
Наредба за цените	Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г.
Наредба № 10	Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК.
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
НЗОК	Националната здравноосигурителна каса
ОЗТ	Оценка на здравните технологии
ПЛС	Позитивен лекарствен списък
ПРУ	Притежател на разрешението за употреба
СЗО	Световна здравна организация
ТД	Търговец на едро
ТЕ	Търговец на дребно
ФИА	Фармако-икономически анализ
ФЛ	Фоликулярен лимфом
ХЛЛ	Хронична лимфоцитна левкемия
ЦОПСЗ	Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване“
ASCO	American Society of Clinical Oncology/Американското дружество по клинична онкология

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use /Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human/ Координационната група по процедура за взаимно признаване и децентрализирана процедура
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare/Европейски директорат по качество на лекарствата и здравеопазването
EMA	European Medicines Agency/Европейска агенция по лекарствата
ESMO	European Society for Medical Oncology/Европейското дружество по медицинска онкология
EPR	External Price Referencing/външно ценово реферирание
HMA	Heads of Medicines Agencies
INN	Международно непатентно наименование
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ В ТЕКСТА

Таблица 1 Основни характеристики на генерични и биоподобни лекарствени продукти	18
Таблица 2 Общ преглед на одобрение на нов биологичен и биоподобен ЛП	24
Таблица 3 Ценови категории и надбавки за ТЕ и ТД за ЛП в България.....	36
Таблица 4 Промени в Наредбата за цените в сила от 01.04.2019 г., касаещи ЕРР	54
Таблица 5 Регулация на цените на биоподобните ЛП в референтните държави	57
Таблица 6 Референтни държави, използвани при ЕРР	59
Таблица 7 Време за включване в ПЛС на биоподобните моноклонални антитела в България	68
Таблица 8 Държави в ЕС с регистрирана цена на ЛП с INN Rituximab.....	72
Таблица 9 Време за регистрация на цена в референтните държави на биоподобните ЛП с INN Rituximab	74
Таблица 10 ЛП, включени в Приложение № 2 на ПЛС и прилагани за лечение на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ.....	85
Таблица 11 Изчислена средна цена за mg Rituximab за интравенозно приложение, заплатена от НЗОК	95
Таблица 12 SWOT анализ на нормативните изисквания регулиращи пускането на пазара на биоподобни ЛП	99

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ В ТЕКСТА

Фигура 1 Молекулна структура - сравнение на различни видове белтъци в биологични лекарства и лекарствен продукт с химична структура	15
Фигура 2 Пример за изменчивост между различни партии от биологично лекарство .	16
Фигура 3 Схеми за допустимост на възстановяване на разходите за ЛП за домашно лечение в страните от Европейския регион на СЗО.....	30
Фигура 4 Основни етапи на пускане на ЛП на пазара в България – образуване на цена и включване в ПЛС.....	52
Фигура 5 Основни етапи на пускане на ЛП на пазара в България – включване в списъка на НЗОК.....	53
Фигура 6 Брой ЛП с установени по-ниски цени след ERP за периода 2013-2021 г. -	61
Фигура 7 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, абсолютен брой.....	61
Фигура 8 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, процентно съотношение	62
Фигура 9 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, разпределени по ниво на реимбурсиране, абсолютен брой.....	63
Фигура 10 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, разпределени по ниво на реимбурсиране, процентно съотношение	63
Фигура 11 Разпределение на разрешените за употреба и пуснати на пазара в България биоподобни ЛП по фармакотерапевтични групи -	66
Фигура 12 Динамика на утвърдените цени на производител в лв. на ЛП с INN Rituximab в България.....	76
Фигура 13 Промяна на референтната стойност (на ниво търговец на едро с ДДС) на Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС.....	76
Фигура 14 Динамика на цените на производител в лв. на Mabthera в референтните държави	77
Фигура 15 Динамика на цените на производител в лв. на Truxima в референтните държави	80
Фигура 16 Динамика на цените на производител в лв. на Rixathon в референтните държави	81
Фигура 17 Разходи на НЗОК за ЛП с INN Rituximab.....	83
Фигура 18 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ДБЕКЛ	87
Фигура 19 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ДБЕКЛ	87

Фигура 20 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ	89
Фигура 21 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ФЛ	89
Фигура 22 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ХЛЛ.....	91
Фигура 23 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ХЛЛ.....	91
Фигура 24 Разходи за лекарствена терапия в лв. на ДБЕКЛ (МКБ код С83.2, С83.3), ФЛ (МКБ код С 82), ХЛЛ (МКБ код С 91.1)	92
Фигура 25 Разход за лекарствена терапия в лв. с Rituximab за интравенозно приложение при ДБЕКЛ (МКБ код С83.2, С83.3), ФЛ (МКБ код С 82), ХЛЛ (МКБ код С 91.1)	94
Фигура 26 Отчетено количество Rituximab за интравенозно приложение в mg.....	95
Фигура 27 Съотношение референтна цена в Приложение № 2 на ПЛС и изчислена стойност лв./mg, заплатена от НЗОК.....	96

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сериозни предизвикателства пред системите на здравеопазването поставя непрекъснатото увеличаване на населението, съпроводено с нарастване на продължителността на живот от една страна и от друга с увеличаване на заболяемостта от хронични заболявания при все по-ограничените природни и материални ресурси. Това предопределя изграждането и поддържането на устойчива система на здравеопазването, която да гарантира фундаменталното право на всяко човешко същество за поддържане на добро здраве определено като „състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, а не само липсата на болест или недъг” от Световната здравна организация (СЗО).¹

Така националната здравна система следва да посрещне здравните потребности на населението чрез разработването и прилагането на адекватни здравни политики, с които следва да се постигнат основните цели, а именно: „да се постигне добро здраве, да се отговори на очакванията на гражданите и се постигне справедлив финансов дял в обществения сектор“.²

Настоящата разработка е насочена към лекарствената политика като съществена част от националната здравна политика. Тъй като взаимоотношенията между здравна система, здраве и благосъстояние са двупосочни², лекарствената политика е един от елементите, които имат стратегическо влияние върху общественото здраве.

Осигуряване развитието на фармацевтичната грижа пряко влияе върху поддържането на добро здраве и свързаното с него качество на живот като основа на благосъстоянието на населението на дадена държава. Основен приоритет на лекарствената политика е осигуряване на населението на необходимите лекарства, предоставящи съвременно и ефективно лечение най-вече на социалнозначимите заболявания своевременно и в достатъчен обем. Достъпът до подходящото лекарствено лечение особено, когато става въпрос за иновативна терапия, в голяма степен се свързва със значителни икономически разходи, които са съществена част от разходите за здравеопазване.³ Въпреки това подобряване на своевременния достъп на пациентите до необходимата терапия и съответно постигането на оптимални ползи по отношение на качеството и продължителността на живот има позитивен ефект върху обществото като цяло в дългосрочен аспект.

Лекарствените продукти (ЛП) са особен вид стока, която има директно влияние върху човешкия организъм и чиито свойства не са познати на широката общественост.

Съгласно Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ)⁴ лекарствен продукт в хуманната медицина е:

1. всяко вещество или комбинация от вещества, представени като притежаващи свойства за лечение или профилактика на заболявания при хора, или

2. всяко вещество или комбинация от вещества, които могат да бъдат използвани или прилагани на хора с цел:

а) възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции чрез фармакологично, имунологично или метаболитно действие, или

б) поставяне на медицинска диагноза.

Предвид това, потребителите на този вид стока, в случая пациентите в голямата си част не могат сами да преценят кога, при какви обстоятелства и от какъв точно ЛП ще имат нужда, както и как точно да го приемат и за какъв период от време. Поради специфичните характеристики на ЛП, фармацевтичният пазар и дейностите с тях като производство и разпространение са строго регламентирани и контролирани. Европейското законодателство в областта на лекарствата гарантира използването на качествени, ефективни и безопасни лекарствени продукти. В същото време националната лекарствена политика регулира процесите на ценообразуване, реимбурсиране, навлизане на пазара, контрол на разходите и регулация на търсенето и предлагането на ЛП на локално ниво. Тъй като пазарът на ЛП е глобален, то и регулацията му е комплексна и взаимно свързана и не може да се ограничи единствено и само до територията на една държава и съответно здравна система.

Логично развитието на медицинската наука към подобряване на методите за диагностика и лечение на заболяванията определя необходимостта от увеличаване на средствата, необходими на здравноосигурителните системи за осигуряване на адекватна здравна грижа на населението. Това от своя страна определя необходимостта от адекватно регулиране и оптимизиране на увеличаващите се разходи за здравеопазване, включително за ЛП, както и за ефективно изразходване на финансовите ресурси. Основен инструмент за управление на тези ресурси е ефективната лекарствена политика, чрез която да се постигне оптимизиране на фармацевтичните разходи от една страна, а от друга да се гарантира достъпа на пациентите до необходимата лекарствена терапия. Предизвикателство за постигането на тази цел е намирането на баланс между интересите и нуждите на отделните участници - пациентите, медицинските специалисти, националните здравноосигурителни институции и на фармацевтичната индустрия в качеството им съответно на потребители на здравни услуги, доставчици на здравни

услуги, основен платец на здравни услуги и партньор, от който до голяма степен зависят прогресът и иновацията в сектора здравеопазване.

Безспорен факт са предимствата и ползите от лечението с биологични лекарствени продукти в последните десетилетия и най-вече от прилагането на таргетна терапия с моноклонални антитела на редица онкологични заболявания. Изтичането на патентната защита на тези лекарства предопределя появата на биоподобните лекарствени продукти, което определя необходимостта от съществуването на регулаторни механизми със съответната законодателна рамка, осигуряваща достъпа до пазара на тази група лекарства. Достъпността до пазара следва да се разглежда като съвкупност от една страна като физическа наличност на съответните лекарствени продукти, а от друга страна – финансова достъпност, гарантирана от справедлива цена и съответстваща на покупателната възможност на населението и националната здравна система.

Пускането на пазара на биоподобните лекарствени продукти се определя като инструмент „за намаляване на разходите за лекарства и увеличаване на достъпа на пациентите до лечение“.⁵ Това може да се счита за един от начините за постигане на една от целите на Организацията на обединените нации, свързани със здравното благосъстояние до 2030 г., а именно „Постигане на универсално здравно покритие, включително защита от финансов риск, достъп до качествени основни здравни услуги и достъп до безопасни, ефективни, качествени и достъпни основни лекарства и ваксини за всички“ (параграф 3.8).⁶

В тази връзка са разгледани процесите, осигуряващи пускането на пазара на биоподобните лекарства, а именно: разрешаване за употреба, ценообразуване и регулиране на цените, включване в системата на социално и здравно осигуряване, достъп до пазара в това число регулацията за предписване и отпускане на лекарствата с цел гарантиране на правилното лечение.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Биологични лекарствени продукти

Като биологични лекарствени продукти се обозначават онези ЛП, чиито активни вещества са биологични (Част II от Приложение I към Директива 2001/83/ЕО), произведени от или извлечени от биологичен източник и които за своето охарактеризиране и определяне на качеството се нуждаят от комбинация от физико-химично-биологични изпитвания при производството и последващия контрол.⁷ Съгласно ЗЛПХМ активно вещество е всяко вещество или смес от вещества, предназначени за използване за производството на лекарствен продукт, които при използването си в неговото производство се превръщат в активна съставка на този продукт, предназначена за упражняване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие с цел възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции или за поставяне на медицинска диагноза.⁴

Биологичните вещества се получават от живи клетъчни/тъканни култури (растителни, животински или микробиологични).^{8, 9} Биологичните ЛП се произвеждат чрез биотехнологични методи, при които често се използват сложни клетъчни системи.

С Регламент (ЕО) № 726/2004 (Приложение I) са посочени биотехнологичните процеси, приложими при производството на лекарствени продукти: рекомбинантна ДНК-технология; контролирана експресия на гени, кодиращи биологично активни протеини в прокариоти и еукариоти, включително трансформирани клетки от бозайници; методи за производство чрез хибридомна техника и методи за производство на моноклонални антитела.¹⁰

Към биологичните ЛП могат да се отнесат и лекарствените продукти за модерна терапия в съответствие с Регламент (ЕО) № 1394/2007.¹¹

Следва да се отбележи, че не всички активни вещества с биологичен произход спадат към тази група. Необходимо е веществата, произведени или извлечени от биологичен източник като нативни природни продукти или чрез генно инженерство да са охарактеризирани с биологични или имунологични изпитвания.⁹ Така вещества извлечени от биологичен източник и охарактеризирани само с физични и химични методи не се причисляват към групата на биологичните ЛП. Примери за такива биологични активни вещества могат да се намерят в списъка, издаден от Координационната група по процедура за взаимно признаване и децентрализирана процедура (CMDh) за лекарствени продукти за хуманна употреба, използвани в Европейското икономическо пространство (ЕИП), към Heads of Medicines Agencies

(HMA) - Human chorionic gonadotrophin (гликопротеин, екстракт от човешки урина), Aprotinin (полипептид от говежди бял дроб), Botulinum toxin (протеин от култура на Clostridium botulinum), Glycoproteini Klebsiella pneumoniae extractum (високо пречистени гликопротеини (P1 и F1) от щама Klebsiella pneumoniae и др.¹²

2.1.1. Структура на биологичните лекарствени продукти

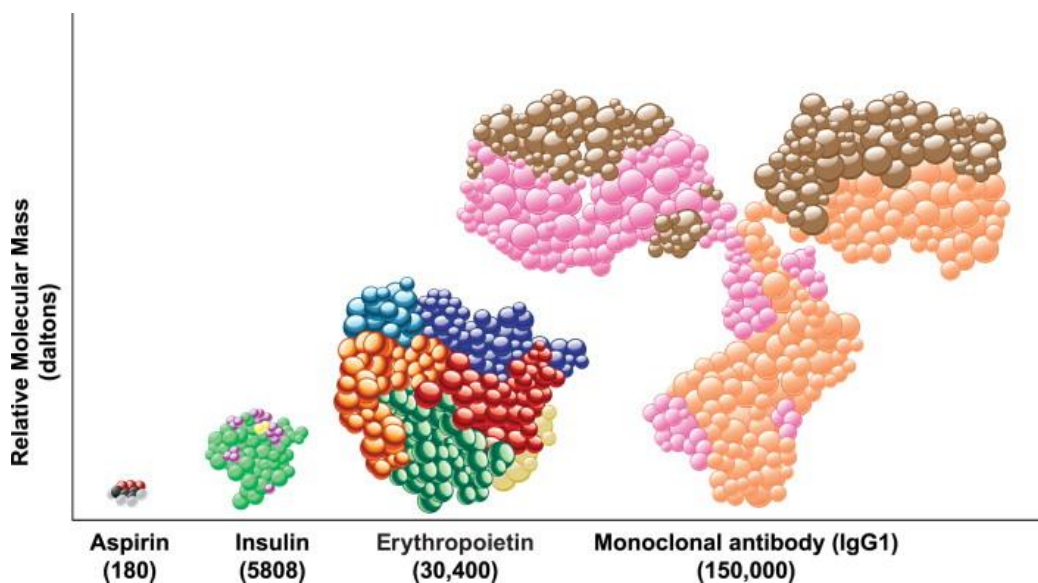
Биологичните ЛП могат да бъдат разделени на 2 класа: полизахариди (напр. нискомолекулни хепарини) и протени (фактори на растежа, хормони, слати протеини, моноклонални антитела).⁸

По-голямата част от използваните биологични ЛП са пептиди/протеини или нуклеинови киселини по своята същност.⁹ Като биологични лекарствени продукти СЗО определя „всички биологично активни протеинови продукти, които се използват за лечение на заболявания при човека“¹³, получени чрез рекомбинатна ДНК-технология.

Биологичните ЛП се различават по своята структура. Част от тях са с по-проста и малка молекула като някои хормони или факторите на растежа, а други се характеризират с голяма и често сложна триизмерна молекулна структура, което определя и голямото молекулно тегло като моноклоналните антитела (фиг. 1). Хетерогенната структура на биологичните ЛП определя техните комплексни физикохимични свойства. Това от своя страна прави трудно пълното и точно охарактеризиране, което изисква използването на специфични аналитични методи за определяне на функционалните им свойства. За определянето на молекулната структура, модификации на протеините и биологична активност се използват методи като анализ на пептидите, масспектрометрия и определяне на количественото съдържание в клетки.⁸

Затрудненията при прецизното характеризирание и съответно стандартизиране определя и по-трудното им възпроизвеждане. Така характеристиките и свойствата на биологичните ЛП са в пряка зависимост от производствения процес. Те са високо чувствителни към незначителни модификации на производствения процес и средата, като това има особено голямо значение при по-големите молекули. Дори и малки промени в производствения процес могат да доведат до промени в триизмерната структура на молекулата, което от своя страна да доведе до промяна на ефикасността и безопасността на крайния ЛП.⁹

Фигура 1 Молекулна структура - сравнение на различни видове белтъци в биологични лекарства и лекарствен продукт с химична структура (източник Mellstedt H., 2013¹⁴)



2.1.2. Характеристика на биологичните лекарствени продукти

Основна характеристика на биологичните ЛП е тяхната изменчивост. „Естествената изменчивост е присъща на всички биологични лекарства и винаги е налице строг контрол по време на производството, за да се гарантира, че тя не засяга действието или безопасността на лекарството.“⁸

Тази така наречената „микроретерогенност“ или вътрешно присъща степен на изменчивост се дължи на биологичната им природа. Това, че се произвеждат от живи организми ги прави по-променливи в структурно отношение. Тази изменчивост може да се наблюдава в рамките на една и съща партида биологично лекарство или между различните партии (фиг. 2).^{8, 15}

Степента на изменчивост може да бъде сведена до допустимите граници като се използва един и същ производствен процес. Това от своя страна изисква по-стриктен контрол на всеки етап от производствения процес в съответствие с изискванията на добрата производствена практика.

Фигура 2 Пример за изменчивост между различни партии от биологично лекарство (източник ЕМА, 2019⁸)

Последователни партии от едно и също биологично лекарство могат да проявят малка степен на изменчивост (жълта сянка) в рамките на допустимите интервали, например при гликозилирането (прикрепени към белтъка захарни молекули, които са представени със сини триъгълничета). Аминокиселинната последователност (представена с кръгчета) и биологичната активност на белтъка остават еднакви във всички партии, дори когато присъстват тези малки разлики в захарните вериги.



Друга съществена характеристика на биологичните ЛП е тяхната имуногенност.^{8,16} Под имуногенност при биологичните ЛП се разбира способността на дадено вещество да предизвика имунен отговор или реакция.¹⁷ Поради спецификата на своята структура те могат да бъдат разпознати от човешкия организъм като чужди тела и съответно да предизвикат ответна реакция от страна на имунната система. В едни случаи тези реакции се определят като търсен ефект както е при ваксините. В други случаи лекарствените реакции могат да се определят като нежелани. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са реакции на свръхчувствителност като реакции, свързани с инфузията, синдром на туморен лизис, синдром на освобождаване на цитокини и др. В повечето случаи тези реакции са обратими и управляеми чрез контролиране скоростта на инфузията, както и чрез прилагане на премедикация, състояща се от антипиретик и антихистамин. Не е изключено имунната реакция да е сериозна и животозастрашаваща.

В други случаи образуваните антитела могат да неутрализират лекарствения продукт и съответно да повлияят неговата ефективност. Това определя необходимостта от оценка на потенциалната имуногенност за всички биологични ЛП.⁸

Протеиновата структура на биологичните ЛП предопределя възможността за тяхното разграждане от човешкия организъм. Поради тази причина основният начин на приложение на биологичните ЛП е парантерално.

Протеиновата структура определя и високата чувствителност към топлина и склонност да агрегират и преципитират, което определя необходимостта от стриктен температурен контрол на хладилните условия при транспорт и съхранение.щ

2.2. Биоподобни лекарствени продукти

2.2.1. Определение и характеристики

Понятието „подобен биологичен лекарствен продукт“ е въведено през 2004 г., за да могат терапевтично подобните продукти да се различат от оригинала.⁷

„Подобен биологичен лекарствен продукт, известен също като „биоподобен“, е продукт, който е подобен на друго биологично лекарство, което вече е било разрешено, т. нар. „референтен лекарствен продукт“. Активното вещество на биоподобния лекарствен продукт е известно биологично активно вещество и подобно на това на референтния лекарствен продукт. Подобният биологичен лекарствен продукт и неговият референтен лекарствен продукт се очаква да има същия профил на безопасност и ефикасност и обикновено се използва за лечение на същите показания.“¹⁸ За референтен лекарствен продукт може да се приеме този, който има издадено разрешение за употреба от Европейската комисия или от друга държава-членка въз основа на пълни данни за качество, предклинични и клинични данни и за който срокът за защита на данните, определен в европейското фармацевтично законодателство, е изтекъл.¹⁸

Оказва се, че съществуващите общи изисквания за генеричните продукти не са достатъчни за биоподобните продукти, предвид спецификата им в структурно отношение и съответно физикохимични характеристики, и произтичащата от това възможност всякакви промени в производствения процес да генерират значителни разлики по отношение на качество, ефикасност и безопасност.¹⁹ Поради това биоподобните ЛП не могат да се разглеждат като генеричен вариант на биологичен ЛП. В табл. 1 са представени основните характеристиките на генеричните и биоподобните лекарства^{8, 16, 20, 21}, които определят съществуването на специфични регулаторни изисквания.

Таблица 1 Основни характеристики на генерични и биоподобни лекарствени продукти

	Генеричен лекарствен продукт	Биоподобен лекарствен продукт
структура и характеристики	Повечето молекули са с малка молекулна маса	Високомолекулни и структурно по-сложни
	Стехиометричен състав – дефинирано химично съединение, висока степен на чистота	Хетерогенни смеси, трудно се стандартизират
	Добре дефинирани физикохимични свойства	Комплексни физикохимични свойства
	Напълно се охарактеризира аналитично	За характеризирането е необходимо комбинация от физико-химично-биологично изпитвания
	Стабилен	Чувствителен към топлина и склонност да агрегира и преципитира
	Обикновено е неимуногенен	Обикновено е имуногенен
производство	Обикновено се произвежда чрез химичен синтез	Получава се от живи клетъчни/ тъканни култури чрез биотехнологичните процеси
	Лесно се пречиства; Онечистванията лесно се избягват и отстраняват	Продължително и сложно пречистване; Риск от контаминиране, като детекцията и отстраняването на примесите е трудна или невъзможна
	По принцип е възможно да се получи абсолютно същата молекула	Възможно е молекулата да се възпроизведе до голяма степен на сходство поради уникалните методи за производство на биологични лекарства и естествената биологична изменчивост
	Не се повлиява от малки модификации на производствения процес и мощности	Високо чувствителен към незначителни модификации на производствения процес и средата

2.2.2. Разрешаване за употреба

За да се гарантира наличието на висококачествени, ефективни и безопасни лекарства за европейските граждани и съответно да бъде предпазено общественото здраве се използва съгласуван подход за регулиране на лекарствата в ЕС. Европейската регулаторна система за лекарства²² е изградена върху мрежа, състояща се от регулаторните органи на държавите от ЕИП - държавите членки на ЕС, Исландия, Лихтенщайн и Норвегия, Европейската комисия (ЕК) чрез Европейския директорат по качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM) и Европейската агенция по лекарствата (ЕМА).

Производството, вносът, търговията на едро и дребно, рекламата и лечението, профилактиката и диагностиката с лекарствени продукти е разрешено само и единствено след получаване на разрешение за употреба, издадено от съответния регулаторен орган

въз основа на заявление от страна на производителя на съответния ЛП или негов упълномощен представител. Издаденото разрешение за употреба на лекарствените продукти за хуманна употреба от ЕК по предложение на ЕМА е валидно за територията на целия ЕС. За България разрешение за употреба се издава и от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) по реда на ЗЛПХМ.⁴

Процесът на разрешаване за употреба по същество представлява анализ и оценка от страна на компетентния регулаторен орган на изготвената от потенциалния притежател на разрешението за употреба (ПРУ) документация в съответствие с регулаторните изисквания. Не съществува съществена разлика в регулацията на процесите на разрешаване за употреба на биологичните и химичните ЛП.⁹ Основните документи определящи процеса на разрешаване за употреба в ЕС са:

- Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба⁷,

- Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Съюза за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата¹⁰,

- Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти.²³

За биологичните ЛП са приложими същите типове процедури за разрешаване за употреба по реда на Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 на европейско ниво и ЗЛПХМ на национално ниво²⁴, а именно:

- ✓ централизирана процедура (centralized procedure),
- ✓ процедура по взаимно признаване (mutual recognition procedure – MRP),
- ✓ децентрализирана процедура (decentralized procedure – DCP) и
- ✓ национална процедура (national procedure).

ЛП за хуманна употреба получават разрешение за употреба, когато въз основа на данните за тяхното фармацевтично качество, ефикасност и безопасност съотношението полза/риск е благоприятно, т.е. има убедителни доказателства, че ползите от употребата на ЛП са повече от рисковете.

Научната оценка на данните се извършва от научните комитети към ЕМА.²⁵

✓ Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP),

- ✓ Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC),
- ✓ Комитет по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (Committee for Veterinary Medicinal Products - CMVP),
- ✓ Комитет по лекарствените продукти сираци (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP),
- ✓ Комитет по растителните лекарствени продукти (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC),
- ✓ Комитет за модерни терапии (Committee for Advanced Therapies - CAT),
- ✓ Педиатричен комитет (Paediatric Committee - PDCO).

Дейността на научните комитети се подпомага допълнително от работни групи, като работните групи, имащи отношение към оценка на заявените за разрешаване биологични ЛП са следните:

- ✓ Биологична работна група (Biologics Working Party - BWP) – изготвя препоръки към научните комитети на ЕМА по всички въпроси, свързани пряко или непряко с аспектите на качеството и безопасността на биологичните и биотехнологичните лекарства;²⁶
- ✓ Работна група за биоподобни ЛП (Biosimilar Medicinal Products Working Party - BMWP) - изготвя препоръки към СНМР по клинични или неклинични въпроси, свързани пряко или непряко с биоподобни лекарства, и относно провеждането на тестове на биоподобни лекарствени продукти;²⁷
- ✓ Работна група за ваксини (Vaccines Working Party -VWP) - създадена е от СНМР за изпълнение на специфични задачи, свързани с ваксините;²⁸
- ✓ Работна група по хематология (Haematology Working Party - НАЕМWP), позната още като Работна група за кръвни продукти (Blood Products Working Party - BPWP) - създадена е от СНМР за изпълнение на специфични задачи, свързани с проблемите на хематологията.²⁹

Биологичните ЛП, получени чрез биотехнологичните процеси, изрично посочени в Приложение I на Регламент (ЕО) № 726/2004¹⁰, задължително се разрешават за употреба на общностно ниво по централизирана процедура. По изключение за някои биологични ЛП като полизахариди (напр. нискомолекулни хепарини) може да бъде издадено разрешение за употреба на общностно ниво по процедура по взаимно признаване или децентрализирана процедура, или на национално ниво, в зависимост от

това дали ЛП е бил разрешаван за употреба на територията на държава членка на ЕС и от процеса на производство. Ръководство за оценка на биоподобни ЛП, предназначено за националните регулаторни органи, е издадено от СЗО.¹⁷ Ръководството съдържа насоки за цялостна регулация на процеса на разрешаване за употреба, които могат да бъдат приети като окончателни национални изисквания или да послужат като основа за разработване на собствени такива, но в този случай следва да се гарантира, че при спазването им продуктът ще бъде поне толкова безопасен и ефикасен, колкото този, изпълнил препоръките на СЗО.

За първи път в ЕС се разработва и въвежда нормативна уредба, посветена на разрешаването за употреба на биоподобните ЛП, след одобряването на първия биологичен ЛП през 2006 г. - хормона на растежа соматропин.⁸ ЕМА издава научни ръководства и препоръки относно регулаторните изисквания за разработване и за разрешаване за употреба на биоподобни ЛП. Понастоящем са публикувани следните общи ръководства, приложими към всички биоподобни ЛП (Приложение 1А):

- ✓ Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти/Guideline on similar biological medicinal products (ЕМЕА/СНМР/437/04),

- ✓ Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти, съдържащи биотехнологично получени протеини като активни субстанции: предклинични и клинични аспекти/Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005),

- ✓ Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти, съдържащи биотехнологично получени протеини като активни субстанции: качествени аспекти/Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (ЕМА/СНМР/ВВР/247713/2012),

както и следващите специфични ръководства и препоръки, приложими към всички биоподобни ЛП (Приложение 1Б):

- ✓ Ръководство за сравнимост на биотехнологично получени ЛП след промяна в производствения процес: предклинични и клинични аспекти/Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/101695/2006),

- ✓ Ръководство за биотехнологични/биологични продукти, предмет на промени в техния производствен процес/ICH Q5E Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (СРМР/ИЧН/5721/03),

✓ Ръководство за оценка на имуногенността на терапевтични протеини/Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006),

✓ Ръководство за оценка на имуногенността на моноклоналните антитела, предназначени за in vivo клинична употреба/Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010),

✓ Процедурни съвети на ЕМА за заявители по централизирана процедура за подобен биологичен лекарствен продукт/European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications (EMA/940451/2011).

Ръководствата на ЕМА предоставят подробна информация относно производствените процеси, избора на референтния продукт и принципите за установяване на биоподобие, включително изискванията относно клиничните изпитванията за фармакокинетика, фармакодинамика, ефикасност и безопасност, както и за анализите за имуногенност. Повече информация за обхвата на изброените ръководства и препоръки може да бъде намерена в Приложение 1А и Приложение 1Б.

Целта на разработените ръководства и препоръки е да се подпомогнат производителите на биологични/биоподобни ЛП при разработването и пускането на пазара на нов биологичен/биоподобен ЛП, така че да се гарантира запазването на обществения интерес.

Допълнително има публикувани продуктово специфични ръководства³⁰ при:

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи рекомбинантен гранулоцитен колония стимулиращ фактор;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи нискомолекулни хепарини;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи рекомбинантен човешки инсулин и инсулинови аналози;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи интерферон вета;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи интерферон алфа или пегилиран рекомбинантен интерферон алфа;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи моноклонални антитела;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи рекомбинантни еритропоетини;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи рекомбинантен фоликулостимулиращ хормон;

✓ Биоподобни ЛП, съдържащи соматропин.

Изброените специални изисквания за разрешаване за употреба се определят от структурната специфика на биологичните ЛП и произтичащите от това производствени особености и разлики в методите на характеризиране. Това определя по-съществена разлика в процеса на оценка на качеството на биологичните ЛП в сравнение с химичните ЛП. Тъй като копирането на биологичните ЛП е по-трудно, производителите на биоподобни ЛП не могат да гарантират напълно, че тяхната версия е точно копие на оригиналния ЛП, което е свързано с определената ефективност и безопасност. Затова данните от изследванията за сравнимост са в основата на разрешаването за употреба на биоподобните ЛП. За биоподобните ЛП благоприятното съотношение полза/риск се основава на доказване на биологично сходство, т.е. че активното вещество е много сходно с референтното лекарство. При доказване на голямо сходство с референтното лекарство, биоподобното лекарство може да използва данните за ефикасност и безопасност на оригиналния ЛП. Използваните неклинични и клинични данни са за доказване на сходност на биоподобен ЛП са различни от тези, необходими при оценяване на промяна в процеса на производство на вече разрешен биологичен ЛП.

В табл. 2 е представен процеса на одобрение на нов биологичен ЛП и биоподобен ЛП.^{8, 14} „Сравнителните клинични и неклинични изследвания, които подкрепят одобряването на дадено биоподобно лекарство, изключват наличието на разлики, които може да засегнат безопасността и ефикасността на лекарството.“⁸

Като първа стъпка се провеждат сравнителни *in vitro*, изследвания за качеството, включващи сравнение на протеиновата структура и биологичната функция. На втория етап се провеждат неклинични изпитвания, включващи фармакодинамични изследвания по възможност *in vitro* за оценка на непосредствените физиологични ефекти в клетките. Токсикологични изследвания *in vivo* се изискват само в определени случаи. През последния етап се провеждат сравнителни клинични изследвания. „Не е необходимо клиничните изпитвания за биоподобни лекарства да включват всички основни изпитвания, проведени за референтното лекарство, за да се докаже безопасност и ефикасност у хората. Сравнителните клинични изпитвания са специално предназначени да изключат клинично значими разлики по отношение на безопасността или ефикасността между биоподобното и референтното лекарство, както и да потвърдят биологично сходство.“⁸ Основните фактори, от които зависи броя и вида на необходимите клинични изпитвания са: сложност на молекулата и наличните данни за сравнимост; наличие на фармакодинамична крайна точка, която е в корелация с ефикасността; опасения относно безопасността на референтното лекарство или

фармакологичния клас; потенциал за имуногенност и възможност за екстраполиране на данните към други показания.

Таблица 2 Общ преглед на одобрение на нов биологичен и биоподобен ЛП^{8, 14}

	Нов биологичен ЛП (пълно досие)	Биоподобен ЛП (съкратено досие)
Цел	Събиране на данни за безопасност и ефикасност	Използване на данните за безопасност и ефикасност на референтния ЛП
	Доказване на безопасност и ефикасност пряко у пациентите	Доказване на сравнима безопасност и ефикасност чрез установяване на биологично сходство
Качество	Индивидуална оценка на качеството	Индивидуална оценка на качеството
		Изчерпателно сравнение с референтния продукт: - Аналитично (физични + химични свойства); - Функционално (биологично/фармакологично действие)
Неклинични данни	Пълни неклинични изследвания (фармакология и токсикология)	Количеството на неклиничните данни се определя от резултата от изследванията за качество. Съкратени неклинични изследвания-толерантност/токсикология; фармакокинетика/фармакодинамика
Клинични данни	Данни от клинични изпитвания фаза I, фаза II и фаза III при всички показания	Данни от клинични изпитвания: фаза I за фармакокинетика/фармакодинамика; фаза III при чувствителна, представителна индикация; сравнителни клинични изпитвания с цел изключване на клинично значими разлики
	Дизайна на клиничните изпитвания се основава на сравняване с плацебо или с приложимия към момента стандарт за лечение при съответната пациентска популация за доказване на ползата	Изпитванията са предназначени основно за доказване на клинична еквивалентност с референтното лекарство, като се използват чувствителни крайни точки в популация, в която могат да се открият свързани с продукта разлики в клиничното действие
	Имуногенност	Имуногенност
	Съотношението полза/риск се оценява въз основа на изследванията за безопасност и ефикасност при изследваната популация	Съотношение полза/риск се оценява въз основа на доказването на биологично сходство (чрез изследвания за сравнимост)
	План за управление на риска	План за управление на риска

При екстраполиране на данните става „пренасяне на данните за ефикасността и безопасността от показание, за което биоподобното лекарство е изпитано клинично, върху друго показание, одобрено за референтното лекарство“.⁸ Екстраполацията на данните се използва, когато референтния ЛП е показан за повече от едно терапевтично показание. В този случай биоподобния ЛП може да бъде одобрен без да са генерирани клинични данни за конкретното показание. Това се допуска само ако изследванията за сравнимост (за качество, неклинични и клинични) разглеждат всички специфични аспекти на „екстраполираното“ показание (определящо значение има механизма на действие и засегнатата популация) и данните от тях установяват по безспорен начин биологично сходство на биоподобния ЛП.

Въпреки доказаното сходство с референтния ЛП относно ефикасност и безопасност за биоподобните ЛП важат същите изисквания за проследяване на безопасността след разрешаване за употреба както за всички биологични ЛП.³¹ Няма специфични изисквания специално за биоподобните ЛП. Всеки биологичен/биоподобен ЛП има изготвен план за управление на риска, изготвят се също периодични актуализирани доклади за безопасност, както и е предмет т.нар. „допълнително наблюдение“ поне за 5-годишен период – включен е в списъка с лекарствени продукти под допълнително наблюдение³² с цел бързо установяване на нова информация относно безопасността, най-вече такава, която не може да бъде предвидена въз основа на фармакологичното действие.

2.2.3. Пускане на пазара

Пускането на пазара е следващият етап от жизнения цикъл на даден ЛП след получаване на разрешение за употреба. Съгласно Допълнителните разпоредби на ЗЛПХМ пускането на пазара се определя като „разпространението на лекарствения продукт в търговската мрежа на територията на Република България извън директния контрол на притежателя на разрешението за употреба“.⁴ Този етап е пряко свързан с процесите на ценообразуване и реимбурсиране и е от определящо значение за достъпа на пациентите до лекарствена терапия.

Под понятието достъп/достъпност на пациентите СЗО определя „Способността на пациента да получи медицински грижи, включително лекарства, и мярка за дела на населението, което достига до подходящи здравни услуги, включително лекарства“.³³ Влияние върху достъпността до дадена лекарствена терапия оказват също така

приложението на тръжни процедури за доставка на ЛП, както и приложимите принципи на изписване и отпускане на ЛП и съответно възможност за взаимозаменяемост.

Така са дефинирани и основните въпроси, които са разгледани за целите на настоящия обзор, а именно:

- принципи и приложение на ценовото рефериране при ЛП;
- принципи на реимбурсиране;
- приложение на тръжни процедури за доставка на ЛП;
- принципи на изписване и отпускане на ЛП и съответно възможност за взаимозаменяемост.

Докато процесите на разрешаване за употреба са строго регламентирани на общностно ниво от ЕК в лицето на ЕМА, то процесите на ценообразуване и реимбурсиране се определят на принципа на субсидарност - от всяка държава членка в контекста на съответната националната здравна система.³⁴ ЕК дава най-общи насоки в това отношение с Директива 89/105/ЕИО на Съвета от 21 декември 1988 г. относно прозрачността на мерките, регулиращи цените на лекарствени продукти за употреба от човека и включването им в обхвата на националните системи за здравно осигуряване (известна като „Директива за прозрачност“).³⁵ Тези насоки са насочени предимно към времеви период, за който следва да се вземе решение от съответния компетентен орган, както и за регулярно оповестяване на взетите решения относно цени и реимбурсация. Липсата на конкретни насоки, определя наличието на разлики в подходите за осигуряване на достъп на пациентите до лекарствена терапия.

Въпреки историческите разлики в политическото, правното и икономическото развитие на държавите-членки на ЕС се наблюдава единен стремеж към контролиране на разходите за здравеопазване в това число цените на ЛП и съответно разходите за лекарствена терапия чрез разработването на ценова политика^a. Основен подход за регулиране на цените на ЛП е чрез използването на референтното ценообразуване, което по същество представлява директен контрол върху цената на даден ЛП чрез сравнение с цената на друг ЛП.^{36, 37}

Различават се два типа референтно ценообразуване – външно и вътрешно референтно ценообразуване, които могат да бъдат прилагани както самостоятелно или в

^a „действие на държавен орган за определяне на цената на лекарство и/или непряко влияние върху нея (напр. чрез политики за ценообразуване) за различни видове цени (напр. цена франко завода, цена на дребно в аптеката) и за наблюдение, преглед и евентуално адаптиране“³³

комбинация както помежду си, така в комбинация с други подходи напр. ценово договаряне или тръжни процедури.^{38,39} Крайният резултат е определянето на референтна цена на съответния ЛП, която може да се използва като максимална цена в процедурата за регистриране на цена или като максимална цена, заплащана с публични средства в процеса на реимбурсиране.³³

При външното ценово рефериране (External Price Referencing (EPR)), обозначавано още като международно ценово сравнение (International price comparison (IPR))³³ цената на ЛП се сравнява с цените на същия ЛП в други държави. Обхватът, начинът на прилагане и използване на външното ценово рефериране е решение на всяка държава. Чрез местното законодателство се регламентира^{37,38}:

- за кои ЛП - само за тези, заплащани с публични средства или за всички, отпускани по лекарско предписание; за ЛП под патент или и за генерици и биоподобни,
- по какъв начин да се използва - като основен или подпомагащ критерий при ценообразуването,
- колко и кои държави да се използват,
- към коя цена да се извърши сравнението - производител, цена на търговец на едро или на дребно и
- метод на изчисляване – рефериране към най-ниска цена, средноаритметично от няколко или всички най-ниски цени.

Вътрешното ценово рефериране (Internal Price Referencing) е „практиката за използване на цена(и) на идентични лекарства (ниво АТС 5) или подобни продукти (ниво АТС 4), или дори за терапевтично еквивалентно лечение (не непременно лекарство) в дадена страна, за да се изчисли референтна цена за целите на определяне или договаряне на цената, или възстановяването на разходите за продукта в дадена страна“.³³ Чрез вътрешното ценово рефериране може да се гарантира, че цените на сравними и/или взаимнозаменяеми продукти са определени на същото или подобно ниво, като по този начин може да се насърчи конкуренцията между тях.⁴⁰

Същите подходи се използват и при ценообразуването на биоподобните ЛП в ЕС (Приложение 2 и 3).^{41, 42, 43, 44, 45, 46}

В 25/27 държави цените на биоподобните ЛП подлежат на регулация като свободно ценообразуване е прието в Дания и Ирландия (Приложение 2А). Основните използвани критерии за регулиране на цените са:

- ✓ външно ценово рефериране (в 15 държави),

- ✓ нормативно определено съотношение (в %) между цената на биоподобния ЛП и цената на референтния ЛП (в 17 държави - между 15% в Литва и 40% във Франция),
- ✓ както и комбинация от двете (в 10 държави).

Наблюдава се разлика в броя на референтните държави напр. за Словения референтните държави са 3 (Австрия, Франция, Германия), Португалия – 4, Румъния – 12, а Словакия и Гърция използват за референтни държави всички страни членки на ЕС.⁴¹

Като метод за изчисляване на цената при външното ценово рефериране се използва:

- ✓ средна цена от референтните държави (използва се в 7 държави) - средна цена от референтните държави или средна цена от 3-те най-ниски в използваните референтни държави (напр. в Гърция, Чехия, Словакия);
- ✓ най-ниската цена от приложимите референтни държави – прилага се в 5 държави, като в Португалия това правило важи само за болничните ЛП.

Най-общо отделните държави сами избират степента на нормативно определената регулация на цените на биоподобните ЛП и съответно начините за постигане. Като най-рестриктивна регулация се определя комбинацията от най-ниска цена в референтните държави заедно с високо съотношение между цените на биоподобния и на референтния ЛП (Полша, Словения, Португалия).

Процесът на ценообразуване е пряко свързан с този на взимане на решение за реимбурсация, когато става въпрос за ЛП, отпускани по лекарско предписание.³⁴ При реимбурсираните ЛП стойността им се заплаща частично или напълно с обществени средства. За целта се определя т.нар. референтна цена – максималната стойност, която се заплаща с публични средства, от цената на ЛП, чрез използване на вътрешното референтно ценообразуване. Условие за прилагане на вътрешното референтно ценообразуване е на пазара да са достъпни терапевтично взаимозаменяеми ЛП.

За целите на контролиране на разходите за реимбурсация с биоподобните ЛП 12 държави прилагат принципа на вътрешно референтно ценообразуване (Приложение 2Б). Референтната цена, заплащана с публични средства се определя, чрез групиране на ниво:

- активно вещество - най-честият подход за определяне на референтната цена, на ЛП, приложим в 11 държави;
- химико-терапевтична подгрупа – приложим в Германия, Ирландия, Литва;
- терапевтична подгрупа - Ирландия.

В Полша референтна цена се образува и при групиране на ЛП с еднакво или с различно международно непатентно наименование (INN), но с подобен терапевтичен ефект и механизъм на действие и ако имат сходна ефективност и еднакви терапевтични показания, за които се реимбурсират.⁴¹

Като метод на изчисляване се използва най-ниската цена на ЛП или най-ниска цена на биоподобните ЛП, или цената от външното референтно ценообразуване на ЛП в съответната определена референтна група (Приложение 2Б).

В Европа различни критерии за допустимост на възстановяването на разходите са залежали в основата на реимбурсната система като:

✓ възстановяване на разходи може да зависи от лекарството (специфично за продукта (product-specific) или от заболяването, което лекарството цели да лекува (специфично за заболяването (disease-specific));

✓ възстановяване на разходи може също да бъде свързано с конкретна група от населението, нуждаеща се от лекарства (специфично за групите от населението (population groups-specific) или общите разходи за лекарства на пациент за определен период от време (базирани на потреблението (consumption-based)).³⁴

Въпреки, че се прилагат различни критерии обикновено има една доминираща схема за възстановяване на разходи (фиг. 3).

В 24/27 държави (без Швеция, Дания и Ирландия) допустимостта на възстановяването на разходите е специфична за продукта. Решението дали даден ЛП да се реимбурсира и какъв процент се взема от съответния компетентен орган или обществен платец въз основа на оценка на конкретни показатели като добавена терапевтична полза в сравнение с алтернативни продукти, разходна ефективност и въздействие върху бюджета.³⁴

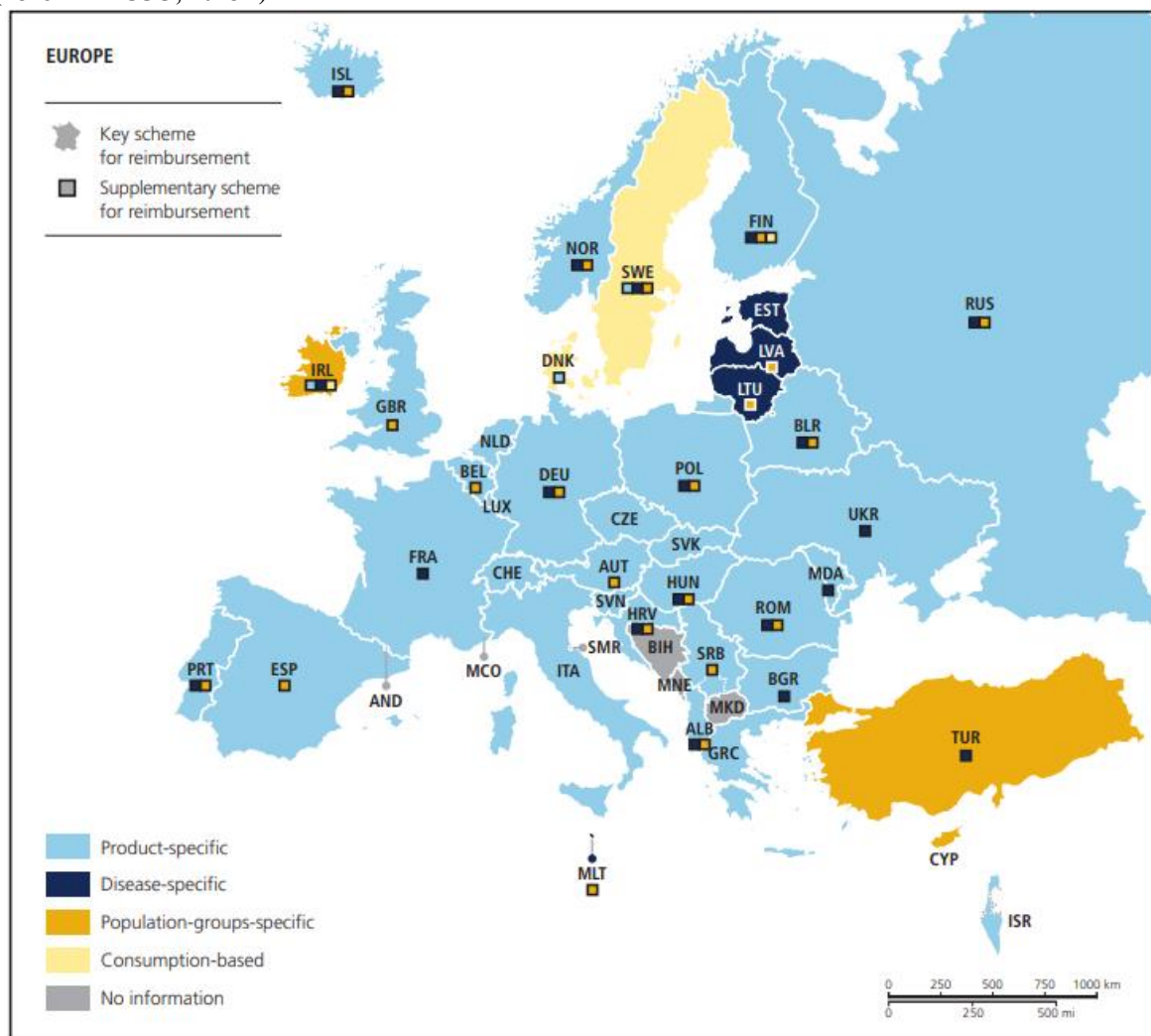
При вторият критерий процентът на реимбурсиране е свързан със заболяването, което трябва да се лекува и в повечето случаи се прилага за ЛП, използвани за домашно лечение. В този случай едно и също лекарство може да се реимбурсира напълно или частично, или на различна стойност в зависимост от терапевтичното показание (Естония, Литва, Латвия).³⁴

Третият критерий е насочен към определени групи от населението, които получават по-висок процент реимбурсация в сравнение с останалите. Това могат да бъдат лица, които се нуждаят от специална финансова защита, за да осигурят достъп до лечение поради състоянието си (напр. пациенти с тежки хронични заболявания или увреждания);

може да се приложи за различни възрастови групи като деца или възрастни хора; или да се приложи друг критерий за определяне на специфична група като ветерани от войните, пенсионери. Този критерий основно се използва в Кипър и Ирландия.³⁴

При четвъртият подход процентът на възстановяване на разходите се увеличава с нарастващото потребление на лекарства на даден пациент за определен период от време (обикновено една година). Реимбурсация основана на потреблението е основен подход прилаган в Швеция и Дания при ЛП за домашно лечение.³⁴

Фигура 3 Схеми за допустимост на възстановяване на разходите за ЛП за домашно лечение в страните от Европейския регион на СЗО (източник СЗО, 2018³⁴)



Друг подход за оптимизиране на разходите за ЛП, прилаган от държавите в Европа е провеждането на тръжни процедури (Приложение 3).

Тръжни процедури се провеждат основно за биоподобни ЛП за болнична употреба (Приложение 3А). Само Германия, Нидерландия и Португалия провеждат и

търгове за биоподобни ЛП за домашно лечение (Приложение 3Б). Единствено Гърция не провежда тръжни процедури за закупуване на ЛП, тъй като има създадена Национална комисия по договаряне. Биоподобните ЛП са включени в списъка на скъпоструващите лекарства, за които се изисква договаряне на цена и обем.^{42, 45}

Обхватът на тръжните процедури е на (Приложение 3А):

- ✓ ниво отделна болница – в 19 държави;
- ✓ национално ниво – в 9 държави, като в 7 от тези 9 държави тръжните процедури са както на национално, така и на болнично ниво;
- ✓ регионално ниво - в 6 държави се провеждат регионални тръжни процедури едновременно с тези на болнично ниво

Основните показатели при изготвяне на спецификациите на тръжните процедури включват (Приложение 3):

- ✓ начин на дефиниране на обекта на тръжната процедура – обявяват се на ниво:
 - активно вещество (за определено INN),
 - по химико-терапевтична подгрупа (в 6/21 държави при болничните търгове),
 - фармако-терапевтично показание (в Дания, Словения и Швеция е възможно обявяването и на търгове за конкретно терапевтично показание).
- ✓ критерии за класиране:
 - основен критерий - в 13/21 държави не се прилага допълнителен критерий освен цена за определяне на крайните резултати от търга.
 - допълнителни критерии – в 8/21 държави при болничните търгове се използват допълнителни критерии, като най-често се оценяват условията за плащане, възможността за обслужване и доставка.⁴¹

Само в 6/21 държави при провеждането на тръжни процедури за биоподобни ЛП за болнична употреба има повече от един участник спечелил търга.

Използваните подходи на EPR и вътрешно рефериране както и провеждането на тръжни процедури напълно кореспондира със стремежа на повечето здравни системи за намиране на устойчиво решение за справедлив и на разумна цена достъп до висококачествено здравеопазване.⁴⁷ Тези механизми гарантират достъпа до лекарствена терапия на разумна цена и са съществена част от процеса на реимбурсирането на ЛП. Отворен остава въпросът за обхвата на тези механизми – доколко те следва да се прилагат за всички ЛП, отпускани по лекарско предписание, независимо дали са реимбурсирани или не, и независимо дали има пуснати на пазара терапевтични алтернативи (генерични или биоподобни).⁴⁸

Не на последно място по значение относно достъпността на пациентите до необходимата им лекарствена терапия и съответно до биоподобни ЛП е възможността за взаимозаменяемост на един биоподобен ЛП с друг, както и на референтен с биоподобен ЛП и обратно. През септември 2022 г. ЕМА актуализира своето становище относно възможността за взаимозаменяемост на биоподобните ЛП.⁴⁹ Въз основа на натрупаните данни от реалната клинична практика за употребата на биоподобните ЛП, ЕМА заедно с НМА изразяват становището, че биоподобните ЛП могат да се считат за взаимозаменяеми, т.е. има възможност за замяна на едно лекарство с друго лекарство, което се очаква да има същия клиничен ефект. Когато се говори за взаимозаменяемост се има предвид замяна на еквивалентни продукти в клинично отношение, без да се поставя в риск ефекта от провежданата терапия и съответно безопасността. В тази връзка препоръките на ЕМА касаят замяна на референтен с биоподобен ЛП или замяна на един биоподобен с друг биоподобен ЛП, която е по преценка на лекуващия лекар.

В другия случай, когато става въпрос за автоматичната субституция или смяна, свързана с практиката на отпускане на едно търговско наименование вместо друго търговско наименование на ЛП с един INN в аптеката без консултация с предписващия лекар не е в компетенциите на ЕМА и всяка държава членка сама следва да регулира на национално ниво.

Възможността за взаимозаменяемост или автоматична субституция е в пряка зависимост от начина на предписване на ЛП (Приложение 4).

В 18/26 държави предписването на биологични ЛП по INN не е разрешено регулаторно. Само в 3 държави (Литва, Латвия, Полша) има разработени препоръки за предписване на биологични ЛП по INN. Само в Латвия от държавите, в които е разрешено предписването по INN на биологични ЛП, лекарите са задължени да предписват по INN.

В 14/26 държави има разработени препоръки в подкрепа на предписването на биоподобни ЛП, а в Белгия, Гърция, Франция и Финландия има и нормативно определени такива. В Унгария и Литва също има нормативно установени мерки в подкрепа на предписването на биоподобни ЛП. В Хърватска, Италия, Литва, Португалия, Словения и Испания разработените мерки за подкрепа се различават, когато става въпрос за найвни пациенти и за такива на лечение.⁴¹

Не малка роля върху достъпността на биоподобните ЛП имат и самите медицински специалисти, назначаващи конкретната лекарствена терапия. Внимание е обърнато на

съществуващите препоръки и становища относно приложението на биоподобните ЛП в онкологията, предвид целта на настоящата разработка.

Така с разрешаването за употреба на първите биоподобни ЛП за лечение на онкологични заболявания са публикувани препоръки и становища относно взаимозаменяемостта при онкологичните биоподобни ЛП насочени към медицинските специалисти.

Европейското дружество по медицинска онкология (European Society for Medical Oncology (ESMO)) автоматичната субституция без знанието на предписващия лекар и пациента следва да се избягва. Взимането на решение за замяна на референтен ЛП с биоподобен и обратно, както и на биоподобен с друг биоподобен следва да е обосновано въз основа на информацията от утвърдената кратка характеристика на продуктите и съответно европейския публичен оценъчен доклад, като се определи проследяване на пациента с оглед управление на възможни нежелани лекарствени реакции.⁵⁰

Аналогични са препоръките и на Американското дружество по клинична онкология (American Society of Clinical Oncology (ASCO)). Автоматична субституция без знанието на предписващия лекар и пациента не е разрешено. Възможността за взаимозаменяемост се определя в процеса на разрешаването за употреба на всеки биоподобен ЛП. Съответно взаимозаменяемост е разрешена само с ЛП, за които е дадено такова разрешение.^{51, 52}

Нормативни изисквания при пускане на пазара на лекарствени продукти в България

Аналогично при прегледа на нормативните изисквания при пускане на пазара на ЛП в България е обърнато внимание на:

- принципите за регулиране на цените на ЛП;
- реимбурсирането на ЛП;
- принципите за регулиране на разходите за лекарствена терапия;
- принципите на изписване и отпускане на ЛП и съответно възможността за взаимозаменяемост.

Основните нормативни документи, регулиращи пускането на пазара на ЛП и заплащането им с публични средства в България са следните:

- ✓ Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина⁴;
- ✓ Закона за здравното осигуряване⁵³;
- ✓ Закона за здравето⁵⁴;

- ✓ Закон за лечебните заведения⁵⁵;
- ✓ Закон за обществените поръчки⁵⁶;
- ✓ Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г.⁵⁷;
- ✓ Наредба № 4 от 04.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти⁵⁸;
- ✓ Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК⁵⁹;
- ✓ Наредба № 34 от 25.11.2005 г. за реда за заплащане от държавния бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване⁶⁰;
- ✓ Постановление № 146 на МС от 09.06.2015 г. за създаване на Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване“⁶¹.

В България цените на ЛП в това число и на биоподобните ЛП, се определят в съответствие с разпоредбите на ЗЛПХМ⁴, Глава дванадесета „Регулиране на цените на лекарствените продукти“ и съответно приложимия поднормативен акт -Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (Наредба за цените).⁵⁷

2013 г. компетентният орган, взимащ решения относно ценообразуването и реимбурсирането на ЛП е Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП).^{4, 62} НСЦРЛП е създаден към министъра на здравеопазването и е със статут на държавна комисия. Дейността му се финансира от държавния бюджет чрез бюджета на Министерството на здравеопазването (МЗ).

НСЦРЛП утвърждава/регистрира следните цени на ЛП в България:

- ✓ Цена на ЛП, отпускан по лекарско предписание, включван в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащан с публични средства. Това е и пределната цена на ЛП при продажбата му на дребно.
- ✓ Пределна цена на ЛП, отпускан по лекарско предписание, който не е включен в ПЛС - това е максимално допустимата цена при продажбата му на дребно.

✓ Цена на ЛП, отпускан без лекарско предписание - това е максималната продажна цена на дребно, регистрирана от НСЦРЛП.

ЛП може да се продава в България само след влизането в сила на решението на НСЦРЛП и на цена, не по-висока от утвърдената цена, пределната или регистрирана цена.

НСЦРЛП поддържа и актуализира публичните регистри на утвърдените/регистрираните цени на ЛП, достъпни на интернет страницата му.

Цените на ЛП, отпускани без лекарско предписание не подлежат на регулация от страна на НСЦРЛП. За целта ПРУ или упълномощен негов представител подава заявление за регистрация по образец, утвърден от НСЦРЛП, в което се посочва максимална продажна цена на ЛП в левове с включен данък добавена стойност (ДДС).

Цените на ЛП, отпускани по лекарско предписание, се изчисляват като сбор от цена на производител, надбавка за търговец на едро (ТЕ), надбавка за търговец на дребно (ТД) и ДДС. На контрол по реда на Наредбата за цените подлежи заявената цена на производител, както и надбавките за ТЕ и ТД, които са нормативно определени.

По отношение на заявените цени на производител се прилага външно ценово рефериране независимо дали съответният ЛП ще бъде включен в ПЛС или не, т.е. дали лечението с него ще бъде заплащано с публични средства, както и независимо от това дали става въпрос за оригинален, биоподобен или генеричен ЛП. Референтните държави използвани за ЕРР са: Белгия, Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Румъния, Словакия, Словения и Франция. Заявената цена на производител не може да бъде по-висока от левовата равностойност на най-ниската цена на производител за същия ЛП^b в посочените 10 референтни държави.

При подадено заявление за утвърждаване на цена на биоподобен/генеричен ЛП, включван в ПЛС и в референтните държави същият ЛП не е наличен, за рефериране се използва цената на производител на ЛП със същото INN, лекарствена форма, количество на активното вещество в дозова единица в референтните страни, посочени по-горе. Ако и в този случай не може да бъде намерена цена на производител на същия ЛП, заявената цена на производител не може да бъде по-висока от най-ниската цена на производител на ЛП със същото INN, лекарствена форма, количество на активното вещество в дозова

^b Под същия ЛП се разбира „лекарствен продукт със същото международно непатентно наименование, количество активно вещество в дозова единица, лекарствена форма в окончателна опаковка на производител/производители, вписан/вписани в разрешението за употреба/решението на Европейската комисия, издадено по реда на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета.“ (§ 1, т. 3 от Допълнителните разпоредби на Наредбата за цените⁵⁷)

единица, който е включен в ПЛС и се счита за референтен за целите на процедурата за разрешаване за употреба.

При подадено заявление за утвърждаване на цена на ЛП, отпускан по ЛП, който няма да бъде включван в ПЛС, EPR се прилага само по отношение на цената на производител на същия ЛП в 10-те референтни държави.

За биоподобните ЛП, както и за генеричните, към заявената цена на производител се прилага допълнително изискване при включването им в ПЛС. В този случай заявената цена на производител на биоподобния ЛП не следва да надвишава 80% от цената на производител на ЛП със същото INN, лекарствена форма и количество на активното вещество в дозова единица, включен в ПЛС, и който се счита за референтен за целите на разрешаване за употреба, а за генеричните ЛП - 70% от цената на производител на референтния ЛП. Това изискване не се прилага за лекарствените продукти, за които на референтния ЛП по смисъла на чл. 28 ЗЛПХМ в срок до 1 год. преди изтичане на патента и/или на срока на защита на данните, утвърдената цена е намалена, освен в случай на намаление поради външното рефериране на цените при периодичното подаване на декларацията, удостоверяваща най-ниската цена на производител спрямо референтните държави.

Наредбата за цените определя 3 ценови категории в зависимост от заявената цена на производител (табл. 3). Абсолютната стойност на съответните надбавки за ТЕ и ТД се определят като процентно отношение от цената на производител и имат максимално определена стойност. Максималната надбавка за ТД е 12 лв. с ДДС, а за ТД – 30 лв. с ДДС.

Таблица 3 Ценови категории и надбавки за ТЕ и ТД за ЛП в България⁵⁷

Ценова категория	Заявена цена на производител без ДДС в лв.	Размер на надбавката за ТЕ, %	Размер на надбавката за ТД, %
I-ва	до 10,00 лв.	7 %	20 %
II-ра	от 10,01 лв. до 30,00 лв.	6 %	18 %
III-та	над 30,00 лв.	4 %, но не повече от 10 лв.	16 %, но не повече от 25 лв.

Утвърдените цени на ЛП, включени в ПЛС подлежат на периодично EPR с цел да се гарантира, че цената на производител все още отговаря на изискването да не е висока от най-ниската цена и съответно да се отрази евентуална промяна на цената на производител в референтните държави. Срокът за проверка е 6 или 24 месеца и зависи от това, дали при образуване на референтната стойност (използвана за определяне

стойността на заплащане на ЛП, включвани в ПЛС) участват ЛП на други ПРУ, включени в ПЛС. В случаите, в които референтната стойност се изчислява чрез групиране, в което не участват ЛП на други ПРУ, включен в ПЛС, ПРУ или упълномощен негов представител представя на всеки 6 мес. от датата на утвърждаване на последната цена, декларация по образец, утвърден от НСЦРЛП, удостоверяваща липсата или промяна в обстоятелства, при които е била утвърдена цената на производител на съответния ЛП. В обратния случай, когато референтната стойност се изчислява чрез групиране, в което участват ЛП на други ПРУ, включен в ПЛС, срокът за деклариране на промяна в обстоятелствата е 24 мес. Декларациите се подават в месеца, през който изтича 6/24-месечният период.

По изключение срокът за деклариране на липса/промяна на цената на производител в референтните държави се удължава от 6-месечен на 24-месечен за ЛП, които:

- ✓ съдържат активни вещества с добре установена употреба в медицинската практика^c,
- ✓ са предназначени за лечение на заболявания, за които няма лекарствена алтернатива или съществуващите алтернативи са с по-висока максимална стойност, на която се заплаща с публични средства съответният ЛП.

Списък с тези ЛП се изготвя от НСЦРЛП и се публикува на интернет страницата на НСЦРЛП. Към настоящия момент все още няма публикуван такъв списък.

Освен задължителното намаляване на цените на ЛП, включени в ПЛС, вследствие на периодичното ЕРР в законоустановения срок, в Наредбата за цените е предвидена и възможност за увеличаване на цените на ЛП, отпускани по лекарско предписание, както на тези включени в ПЛС, така и тези на свободна продажба. Увеличение на утвърдената цена/пределна цена може да се заяви до размера на най-ниската цена в референтните държави, а при липса на такава - с процента на статистически отчетената инфлация за

^c Вещество с добре установена употреба в медицинската практика е вещество, за което могат да се приложат следните критерии:

- периодът за доказване на добре установената употреба в медицинската практика е не по-кратък от 10 години от датата на първата систематизирана и документирана употреба на веществото като лекарствен продукт в Европейския съюз или в Европейското икономическо пространство;
- количествени аспекти на употребата на веществото, като се вземе предвид степента на употреба в медицинската практика, степента на употреба на географски принцип и степента на проследяване чрез системата за безопасност, включително проучвания, проведени преди пускането на пазара и след това и публикувана научна литература за епидемиологични проучвания и в частност сравнителни епидемиологични проучвания;
- висока степен на научен интерес към употребата на веществото (брой научни публикации) и единство в научните среди в научните оценки. (§1, т. 6 на Допълнителните разпоредби на ЗЛПХМ)

периода на действие от последната образувана цена/пределна цена. Такова увеличение може да бъде заявено не по-рано от 12 мес. след утвърждаване на последната цена/пределна цена.

Освен EPR в България се прилага и вътрешно референтно ценообразуване за определяне стойността на заплащане на ЛП с публични средства. За целта се изчислява референтна стойност за ДДД или терапевтичен курс, или концентрация, или обем съгласно методика, включена в Наредбата за цени.⁵⁷ Вътрешното референтно ценообразуване най-често се прилага на ниво активно вещество/INN (АТС-5). ЛП, съдържащи едно и също активно вещество по INN, се групират по лекарствена форма и се определя най-ниската стойност, която определя референтна стойност за ДДД или терапевтичен курс, или концентрация, или обем. Референтната стойност може да се определи и за химична подгрупа на АТС класификацията (АТС-4), когато включените в нея лекарствени продукти по INN и лекарствени форми имат доказана сходна ефективност и безопасност за лечение на дадено заболяване с подобно клинично протичане и тежест съгласно кратката характеристика на продукта. Пример за определяне на референтна стойност за химична подгрупа са ЛП с INN Darbepoetin alfa (АТС код В03ХА02) и Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (АТС код В03ХА03).

Определената референтна стойност се използва за изчисляване на максималната стойност за опаковка на даден ЛП, която се заплаща с публични средства от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) или от Министерство на здравеопазването (МЗ). В съответствие с разпоредбите на Закона за здравното осигуряване (ЗЗО)⁵³, НЗОК не може да заплаща стойност за ЛП, която е по-висока от максималната стойност, определена за заплащане с публични средства по реда на Наредбата за цени.⁵⁷

За бъде реимбурсирана терапията с даден ЛП то той следва да бъде включен в ПЛС. ПЛС се поддържа и актуализира от НСЦРЛП.

В ПЛС се включват разрешени за употреба по реда на ЗЛПХМ ЛП, класифицирани по фармакологични групи съгласно кода по АТС класификацията. ПЛС се състои от четири приложения, които включват:

✓ Приложение № 1 - ЛП, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на ЗЗО⁵³;

✓ Приложение № 2 – ЛП, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ)⁵⁵ и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие по чл. 9 и 10 от ЗЛЗ;

✓ Приложение № 3 – ЛП, предназначени за лечение на СПИН, на инфекциозни заболявания, на заболявания извън обхвата на ЗЗО⁵³, заплащани по реда на чл. 82, ал. 1, т. 8 от Закона за здравето, както и ваксини за задължителни имунизации и реимунизации, ваксини по специални показания и при извънредни обстоятелства, специфични серуми, имуноглобулини, определени с наредбата по чл. 58, ал. 2 от Закона за здравето⁵⁴;

✓ Приложение № 4 – пределните цени на ЛП, включени в Приложение № 1,2 и 3 по елементи (цена на производител, цена на търговец на едро и на дребно, заедно с приложимите надбавки и ДДС.

За включване в ПЛС ПРУ представя заявление, с което едновременно се заявява и утвърждаване на цена. Въз основа на представените клинични доказателства за ефикасност, терапевтична ефективност, безопасност и анализ на фармако-икономически показатели, като за ЛП с ново INN се извършва и оценка на здравните технологии (ОЗТ), НСЦРЛП взема решение за включване на ЛП в ПЛС и съответно заплащане на терапията с публични средства. Оценка на клиничните и фармако-икономическите показатели, съответно ОЗТ се извършва и при разширяване на терапевтичните показания, за които до момента не е заплащано с публични средства.

Допълнително изискване за включване на ЛП в ПЛС е наличието на поне една положителна ОЗТ от държавна институция на Великобритания, Франция, Германия и Швеция, както и INN, към който принадлежи разглежданя ЛП да се заплаща от обществен здравноосигурителен фонд^d при същите терапевтични показания поне в 5 от 17 референтни държави. В този случай към 10-те референтни държави използвани за EPR (Белгия, Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Румъния, Словакия, Словения, Франция) се добавят Дания, Естония, Полша, Португалия, Унгария, Финландия и Чехия. Ако ЛП е предназначен за лечение на редки заболявания то INN, към който принадлежи се заплаща от обществен здравноосигурителен фонд и/или с публични средства при същите терапевтични показания поне в 5 от всички държави членки.

Друго изискване, касаещо цената на ЛП с ново INN при включването му в ПЛС е договорянето на отстъпки с НЗОК по реда на чл. 21, ал. 2 на Наредба № 10 от 2009 г. за

^d „Обществен здравноосигурителен фонд“ е публична институция, която събира и разпределя здравноосигурителни вноски и здравноосигурителни премии за здравни дейности, услуги и стоки на територията на съответната страна. (§ 1, т. 1 на Допълнителните разпоредби на Наредбата за цените)⁵⁷

условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с увреждания, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК⁵⁹ или сключването на предварително рамково споразумение по чл. 262, ал. 12 от ЗЛПХМ^е, като условие за включване в ПЛС.

Когато един или повече ЛП със същото INN, лекарствена форма и концентрация на активното вещество, вече са включени в съответната част на ПЛС, не се извършват посочените оценки на клиничните и фармако-икономически показатели. ОЗТ не се извършва за генерични ЛП и за ЛП, които съдържат активно/активни вещество/вещества с добре установена употреба в медицинската практика. За тези ЛП не се прилага и изискването за заплащане на лечението с публични средства в поне 5 държави.

Отношение към решенията за реимбурсиране на ЛП имат също така НЗОК и МЗ. Освен, че предоставят становище относно възможността разходът за даден ЛП да бъде заплатен с публични средства при включване на нови ЛП в ПЛС, НЗОК и МЗ могат също така мотивирано да инициират пред НСЦРЛП извършването на ОЗТ за ЛП, включени в ПЛС, 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.⁵⁷

НЗОК и МЗ също така могат да правят и предложения за изключване, за промяна на показанията, за промяна, свързана с реда за заплащане, за промяна в начина на образуване на референтната стойност или нивото на заплащане, с които ЛП по INN е включен в ПЛС.⁵⁷

НЗОК заплаща ЛП по Приложение № 1 на ПЛС при условия и по ред, определени в наредбата по чл. 45, ал. 9 от ЗЗО - Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с

^е Предварително рамково споразумение между МЗ и ПРУ относно максималната стойност, до която съответният лекарствен продукт може да се доставя на МЗ по реда на Закона за обществените поръчки⁴

увреждания, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК (Наредба № 10).⁵⁹ По реда на Наредба № 10 се заплащат и включените в Приложение № 2 на ПЛС и приложими в болничната медицинска помощ ЛП, предназначени за лечение на злокачествени заболявания и ЛП, прилагани при животозастрашаващи кръвоизливи и спешни оперативни и инвазивни интервенции при пациенти с вродени коагулопатии.⁵³

След влизане в сила на решение за включване в ПЛС, ПРУ следва да подаде заявление до НЗОК, че желае ЛП да се заплаща по реда на Наредба № 10.⁵⁹ При неподаване на заявление в срок от 1 месец от включване на ЛП в ПЛС, последният се изключва от ПЛС.⁵⁷ Сроковете за подаване зависят от това дали НЗОК заплаща ЛП със същото INN и за същите показания.

За ЛП с ново INN заявление се подава до 30 декември на същата календарна година. ЛП с ново INN, както и при разширяване на терапевтични показания и/или заболявания, при условие че за тези терапевтични показания и/или заболявания не се заплаща/т друг/и ЛП, включени в ПЛС и принадлежащи към същото INN, заплащането започва от началото на следващата календарна година.

За лекарствени продукти с INN, за което НЗОК заплаща, и е подадено заявление не по-късно от 24-то число на предходния или 10-о число на месеца, заплащането започва от 1-во число или 16-о число на съответния календарен месец, в зависимост от датата на подаване на заявлението. Същите срокове са приложими и при разширяване на терапевтични показания и/или заболявания, при условие че за тези терапевтични показания и/или заболявания се заплаща/т друг/и ЛП същото INN.

Списъците с ЛП, за които са подадени заявления, съдържащи INN, търговски наименования, показанията и съответната дата, от която НЗОК ги заплаща, се публикуват на официалната интернет страница на НЗОК.

НЗОК ежегодно провежда задължително централизирано договаряне на отстъпки за ЛП, включени в Приложение № 1 и № 2 на ПЛС и за които стойността, заплащана от НЗОК, се изчислява чрез групиране, в което не участват ЛП на други ПРУ. Изключение се допуска за генеричните и за биоподобните ЛП (по чл. 29 ЗЛПХМ). ЛП, които подлежат на задължително централизирано договаряне на отстъпки, но такива не са договорени, не се заплащат от НЗОК.

Договорените отстъпки са задължителни за срока на действие на договорите и не могат да се изменят по начин, който води до увеличаване на разходите на НЗОК, както и не могат да бъдат по-ниски от договорените отстъпки през предходната година.⁵³

Отстъпката е разпределена изцяло в полза на НЗОК под формата на възстановяване на разходи, в общ размер не по-малък от 10 на сто от разходите на НЗОК за съответно тримесечие. Освен това за ЛП, заплащан частично от НЗОК, може да се договори отстъпка от стойността за опаковка, изчислена на база референтната стойност на съответния ЛП, която се разпределя изцяло в полза на съответното здравноосигурено лице. За различните терапевтични показания може да се договори различен размер отстъпка.⁵⁹

За конкретен ЛП, съдържащ активно вещество/вещества с добре установена употреба в медицинската практика по смисъла на ЗЛПХМ, за който е налице невъзможност по причини от обективен характер за предоставяне на отстъпка в минималния размер от 10%, по изключение може да сключи договор за отстъпка под минималния размер. Този механизъм се прилага, когато е налице липса на лекарствена алтернатива за лечение или съществуващите алтернативи са със значително по-висока стойност.

За всички ЛП, заплащани от НЗОК, към договорените отстъпки с ПРУ се прилага и механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, който ежегодно се приема с решение на Надзорния съвет на НЗОК.⁵³ Механизмът се прилага за всички ЛП, включени в Приложение №1 на ПЛС и заплащани напълно или частично от НЗОК за домашно лечение на територията на страната, както и за ЛП, включени в Приложение № 2 на ПЛС и заплащани от НЗОК в болничната медицинска помощ извън стойността на оказваните медицински услуги. Механизмът и методиката за прилагането му се приемат след обнародването в Държавен вестник на Закона за бюджета на НЗОК за съответната година. ПРУ възстановяват превишените средства, установени при прилагане на механизма, като възстановяването е в пълен размер на разходите на НЗОК за ЛП над определените целеви средства в закона за бюджета на НЗОК за съответната година. НЗОК не заплаща ЛП, за които няма сключен договор със съответния ПРУ за прилагане на механизма, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК.

На българските граждани се осигурява и лечение на заболявания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване.⁵⁴ Използваните за целта ЛП са включени в Приложение № 3 на ПЛС. МЗ заплаща ЛП, предназначени за лечението на инфекциозни заболявания (ХИВ инфекция и туберкулоза), както и на психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди, синдром на зависимост, по реда на Наредба № 34 от 25.11.2005 г. за реда за заплащане от държавния бюджет на лечението

на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване.⁶⁰ Тъй като ЛП, предназначени за лечението на тези заболявания не са предмет на настоящата работа, редът за определяне и регулиране на техните цени няма да бъде обсъждан.

Прилаганите в болнични условия ЛП, независимо дали се заплащат от бюджета на съответното лечебно заведение или от НЗОК, се осигуряват от самото лечебно заведение за болнична помощ. Лечебните заведения за болнична помощ като юридически лица извършват търговски сделки за нуждите на осъществяваните от тях медицински дейности и за обслужване на пациентите.⁵⁵ Болничните заведения с публична собственост са задължени да организират обществени поръчки, за да покриват своите текущи нужди от доставки и услуги по реда на Закона за обществените поръчки (ЗОП).⁵⁶ През 2015 г. е създаден Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване“⁶¹, чрез които лечебните заведения за болнична помощ провеждат обществени поръчки за задоволяване на нуждите си в това число и от ЛП, включени в ПЛС. Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване“ (ЦОПСЗ) е министърът на здравеопазването. Въз основа на получените заявки от лечебните заведения ЦОПСЗ изготвя спецификация и провежда електронен търг чрез специално изработена за целта онлайн платформа - Електронната система за закупуване на лекарствени продукти за нуждите на лечебните заведения в Република България. Резултатът от него е подписването на рамкови споразумения с доставчиците на ЛП. На основание на сключените рамкови споразумения лечебните заведения за болнична помощ определят изпълнител чрез използване също на електронен търг (по чл. 89, ал. 3 ЗОП) и сключват индивидуални договори.

Електронната система ефективно работи от 2020 г., когато са сключени първите рамкови споразумения за закупуване на лекарствени продукти за нуждите на лечебните заведения за болнична помощ за периода 2020-2021 г.⁶³

Съгласно практиката от проведените 2 електронни търга рамково споразумение се сключва за всяка номенклатура от обявената техническата спецификация с класираните участници. За изпълнители се определят участникът предложил най-ниска цена и всички други участници, предложили цена, която е до 10 % по-висока от най-ниската предложена цена, но не с повече от 25 изпълнители. След сключване на рамково споразумение за всеки конкретен ЛП не се допуска включването на нови изпълнители. В сключените рамкови споразумения не се определят всички условия. Въз основа на всяко рамковото споразумение лечебното заведение - възложител сключва договори на

стойност, съобразена с неговите нужди и в рамките на бюджета му. Изготвянето на спецификацията от ЦОПСЗ за целите на сключване на рамкови споразумения с доставчиците на ЛП е въз основа на ПЛС и определените там референтни стойности (цени) за единица ЛП. При провежданите в последствия търгове от страна на лечебните заведения договарянето започва от цените, въз основа на които е сключено рамково споразумение с изпълнителите.

Следва да се отбележи, че тази процедура за договаряне не се отнася за частните лечебни заведения (при които физически или юридически лица притежават повече от 50% собствеността), тъй като те не са длъжни да провеждат обществени поръчки по смисъла на ЗОП.⁵⁶

Въпреки това, считано от януари 2021 г. за всички ЛП, прилагани в болничната медицинска помощ, които се заплащат от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги, НЗОК заплаща най-ниската стойност от всички договорени стойности в рамковите споразумения, сключени от министъра на здравеопазването в качеството му на ЦОПСЗ, и стойността, на която ЛП е доставен на изпълнителите на болнична медицинска помощ, независимо дали те са възложители по ЗОП (промяна въведена от януари 2021 г. и актуализация от януари 2022 г.).⁵³

Относно взаимозаменяемостта на ЛП в България няма специална регулация. Лекуващият лекар е този, който определя терапията в съответствие с утвърдените от НСЦРЛП фармако-терапевтични ръководства, в случай, че разходите се покриват с публични средства.⁵³

Редът за предписване на ЛП както за свободна продажба, така и за тези, заплащани с публични средства е уреден чрез Наредба № 4 от 04.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти.⁵⁸ Посочената наредба дава възможност ЛП да се предписват както по INN или фармакопейно наименование на лекарственото им вещество, така и по търговските им наименования. При отпускането на предписаните ЛП се спазват следния ред:

✓ когато ЛП е предписан чрез INN или фармакопейно наименование на лекарственото вещество, се отпуска ЛП, разрешен за употреба в страната, съдържащ предписаното активно вещество в предписаната лекарствена форма и количеството в дозова единица;

✓ когато ЛП е предписан под търговско наименование, се отпуска точно предписаният продукт.

ЛП, заплащани от НЗОК както за домашно лечение, така и за лечение на онкологични заболявания, задължително се предписват по търговско наименование. Промени в предписаните ЛП по рецептурна бланка може да прави само лекарят, направил предписанието.

Предвид целта на настоящия труд – оценка на разходите за лекарствена терапия в онкологията и по специално в онкохематологията след пускането на пазара на биоподобни ЛП, са прегледани препоръките на Българското онкологично научно дружество, както и на Българско медицинско сдружение по хематология.

Не са намерени специални препоръки относно биоподобните ЛП на Българско медицинско сдружение по хематология.

Българското онкологично научно дружество дефинира основните принципи, които трябва да бъдат прилагани при използването на биологични и биоподобни ЛП в онкологията.⁶⁴ Взимането на решение за взаимозаменяемост следва да е по правилата на медицинската наука. „Терапия с оригинален биологичен продукт, повлияваща ефикасно заболяването на пациента не следва да бъде сменяна с биоподобен на този или с друг биологичен продукт, тъй като това би внесло несигурност в успеха на лечението и евентуално би довело до допълнителни здравни разходи.“⁶⁴ Не следва да се допуска автоматична замяна на ниво аптека, като промени в терапията с биологични лекарства трябва да се извършват само със съгласието на лекуващия лекар, предвид риска от потенциална имуногенност и изискванията за проследяемост на лечението.

3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

3.1. Цел

Настоящото изследване има за цел да проучи и анализира регулаторните изисквания за пускане на пазара на биоподобни ЛП и как те повлияват достъпа до терапия, както и да направи анализ на влиянието на пускането на пазара на биоподобните ЛП върху разходите за лекарствена терапия, заплатени от НЗОК за лечение на онкохематологични заболявания - фоликуларен лимфом (ФЛ), дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДБЕКЛ) и хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

3.2. Задачи

За постигане на поставената цел са определени следните задачи:

1) Определяне на основните регулаторните изисквания, касаещи разрешаването за употреба, принципите на ценообразуване и реимбурсиране, както и пускането на пазара на биоподобните ЛП в ЕС и в България.

За постигането на посочената задача са поставени следните подзадачи:

✓ Преглед на общата политика на ЕС относно разрешаване за употреба, ценообразуване и реимбурсиране на биоподобните ЛП, както и на актуалните регулаторни изисквания, определящи пускането им на пазара в България;

✓ Сравнителен анализ на методите на ценообразуване и пускане на пазара на биоподобните ЛП в България и в референтните за България държави;

2) Систематизиран преглед на пазара на биоподобни ЛП в ЕС и в България чрез следните подзадачи:

✓ Анализ на одобрените и пуснати на пазара биоподобни ЛП в България;

✓ Анализ на влиянието на пускането на пазара на биоподобните ЛП в референтните държави върху цената на ЛП с INN Rituximab в България за периода 2017 – 2021 г.;

✓ Ретроспективен анализ на определената в Приложение № 2 на ПЛС референтна стойност за ЛП с INN Rituximab за периода 2017 – 2021 г.

3) Оценка на пускането на пазара на биоподобните ЛП върху разходите на НЗОК чрез:

✓ Анализ на общите разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ за периода 2018 – 2021 г.;

✓ Анализ на разходите на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ с референтния и биоподобните ЛП за периода 2018 – 2021 г.;

✓ Анализ на пазарния дял на биоподобните ЛП за периода 2018 – 2021 г.

4) Оценка на влиянието на нормативните изисквания върху достъпа до пазара на биоподобни ЛП.

3.3. Материали

За целите на настоящия дисертационен труд са използвани материали и данни от:

✓ нормативна регулация в областта на лекарствените продукти в хуманната медицина - регламенти, директиви, ръководства на ЕМА, закони и наредби;

✓ работни документи и анализи на международни и национални институции, експертни и съсловни организации;

✓ статии и разработки на водещи автори и изследователи в областта на лекарствената политика в ЕС;

✓ Регистър на ЛП на ЕК, национален регистър на цените на ЛП на НСЦРЛП;

✓ НЗОК - справки за разходи за противотуморни ЛП, заплащани извън стойността на съответните клинични пътеки и амбулаторни процедури за съответните заболявания по МКБ код.

3.4. Методи и методология

3.4.1. Документален анализ

Анализ на Европейските регламенти, директиви и препоръки в областта на разрешаването за употреба и пускането на пазара на биоподобните ЛП.

Анализ на българското законодателство по отношение на ценообразуването и реимбурсирането на ЛП, отпускани по лекарско предписание и заплащане на лечението с публични средства.

Доклади на международни организации и компетентни органи с цел идентифициране на конкретни предизвикателства пред пускането на пазара на биоподобните ЛП и достъпа на пациентите до лекарствена терапия.

Интернет справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове, посочени в използваната литература.

3.4.2. Анализ на бази данни

Ретроспективен анализ на регистрите за цените на ЛП, отпускани по лекарско предписание в България, Приложение № 2 на ПЛС.

Ретроспективен анализ на справките за ЛП за болници на НЗОК, достъпни по реда на Закона за достъп до обществена информация за периода 2016 – 2021 г.

Анализ на регистъра на лекарствените продукти за хуманна употреба на Европейската комисия.

3.4.3. Системен анализ

- при провеждането на проучванията с регулаторен характер, чрез декомпозиция, синтез и индукция (на ниво ЕС и България).

3.4.4. Общи изследователски методи

✓ Исторически метод – при преглед на литературата е следвана историческа хронологичност, свързаност и надграждане на информационния масив;

✓ Метод на теоретичния дедуктивен анализ за разкриване на вътрешни връзки и взаимодействия между различни данни и процеси;

✓ Графичен анализ – за онагледяване на наблюдаваните процеси и получените резултати.

3.4.5. SWOT Анализ

– силни и слаби страни, заплахи и възможности при пускането на биоподобните ЛП на пазара и достъпа на пациентите до лекарствена терапия в България.

3.5. Обект на изследването

Обект на изследването са:

✓ нормативните изисквания за пускането на пазара на биоподобни ЛП в България и в референтните държави на България,

✓ разходите на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ и

✓ влиянието на пускането на пазара както на биоподобните ЛП, така и на нови терапевтични алтернативи върху разходите за лекарствена терапия на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ.

3.6. Период на изследването

Изследването обхваща периода 2017 – 2021 г. като е изготвен:

- анализ на действащата нормативната уредба за ценообразуване, реимбурсиране и пускане на пазара в България, и

- ретроспективен анализ на разходите на НЗОК за лекарствена терапия на разгледаните онкохематологични заболявания преди и след пускане на пазара на биоподобните лекарствени продукти.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Направеният литературен обзор ясно очертава етапите, през които следва да премине един биологичен/биоподобен ЛП, за да стигне до пазара. Доколкото процесите, свързани с разрешаването за употреба са строго регулирани и унифицирани за територията на ЕС, то ключов момент от пускането на пазара остава ценообразуването, взимането на решение за реимбурсиране, доставката, предписването и отпускането на ЛП. Основните подходи и методи за ценообразуване и реимбурсиране, предписване и отпускане са общо дефинирани, като всяка държава сама определя как и в каква степен да ги прилага, което определя и предизвикателствата при пускането на пазара на биоподобните ЛП.

Представеният преглед на действащото законодателство в България посочва регулаторните изисквания, които имат определящо значение за пускането на пазара и от които зависи достъпността на биоподобните ЛП. Тъй като промяната на Наредбата за цените, която пряко засяга ценообразуването и реимбурсирането на биоподобните ЛП, е от 2019 г., съответно анализът на пазара в тази посока е силно ограничен.

Анализ е необходим и във връзка със стартиране на работата на ЦОПСЗ през януари 2020 г. и то най-вече на болничния пазар, доколко и в каква степен това повлиява достъпа до пазара.

Затрудненията в извършването на такъв тип анализи произхожда от структурата и пълнотата на наличната информация, както и от затруднения достъп до нея. Липсата на регистри на заболяванията, както и информация за реалния брой пациенти, получили конкретна лекарствена терапия, най-вече в болнични условия, прави прогнозите за необходимите ресурси несигурни. Това от своя страна определя невъзможността за гарантиране на стабилност в системата на лекарствоснабдяването.

4.1. Сравнителен анализ на методите на ценообразуване и пускане на пазара на биоподобните ЛП в България и в референтните за България държави.

В направения литературен обзор на законодателната рамка относно ценообразуването и реимбурсирането на ЛП в България са представени регулаторните изисквания, пряко касаещи биоподобните ЛП.

На фиг. 4 и фиг. 5 схематично са представени основните етапи за пускане на ЛП на пазара като сравнителен анализ при референтен и биоподобен ЛП.

Основните разлики засягат включването на ЛП в ПЛС, както следва:

- за биоподобните ЛП основният параметър, който подлежи на регулация това е заявената цена на производител – прилага се освен EPR, така и нормативно определено съотношение (80:20%) спрямо цената на референтния ЛП. В случай на липса на цена на същия ЛП в референтните държави се прилага сравнение и с цената на производител за същата лекарствена форма, концентрация, но в друга опаковка на производителя, вписан в разрешението за употреба. Ако и такава цена липсва, тогава заявената цена се сравнява с тази на референтния ЛП, включен в ПЛС със същата лекарствена форма и концентрация.

- за биоподобните ЛП не се извършва оценка на клинични и фармако-икономически данни. Фармако-икономическа оценка може да бъде направена само ако кандидата ЛП е в лекарствена форма и концентрация, която не е включена в ПЛС, както в този случай не се изисква доказване на реимбурсация в 5 от референтните държави.

- срокът за включване на ЛП в ПЛС е значително по-кратък – 30 дни или 60 дни, ако е необходима оценка на фармако-икономическите показатели.

- заявление към НЗОК може да бъде подадено по всяко време, като включването в списъка на НЗОК става с актуализацията на 1-во или 16-то число на месеца.

- отстъпка от стойността на опаковка в полза на НЗОК или в полза на пациентите е доброволна.

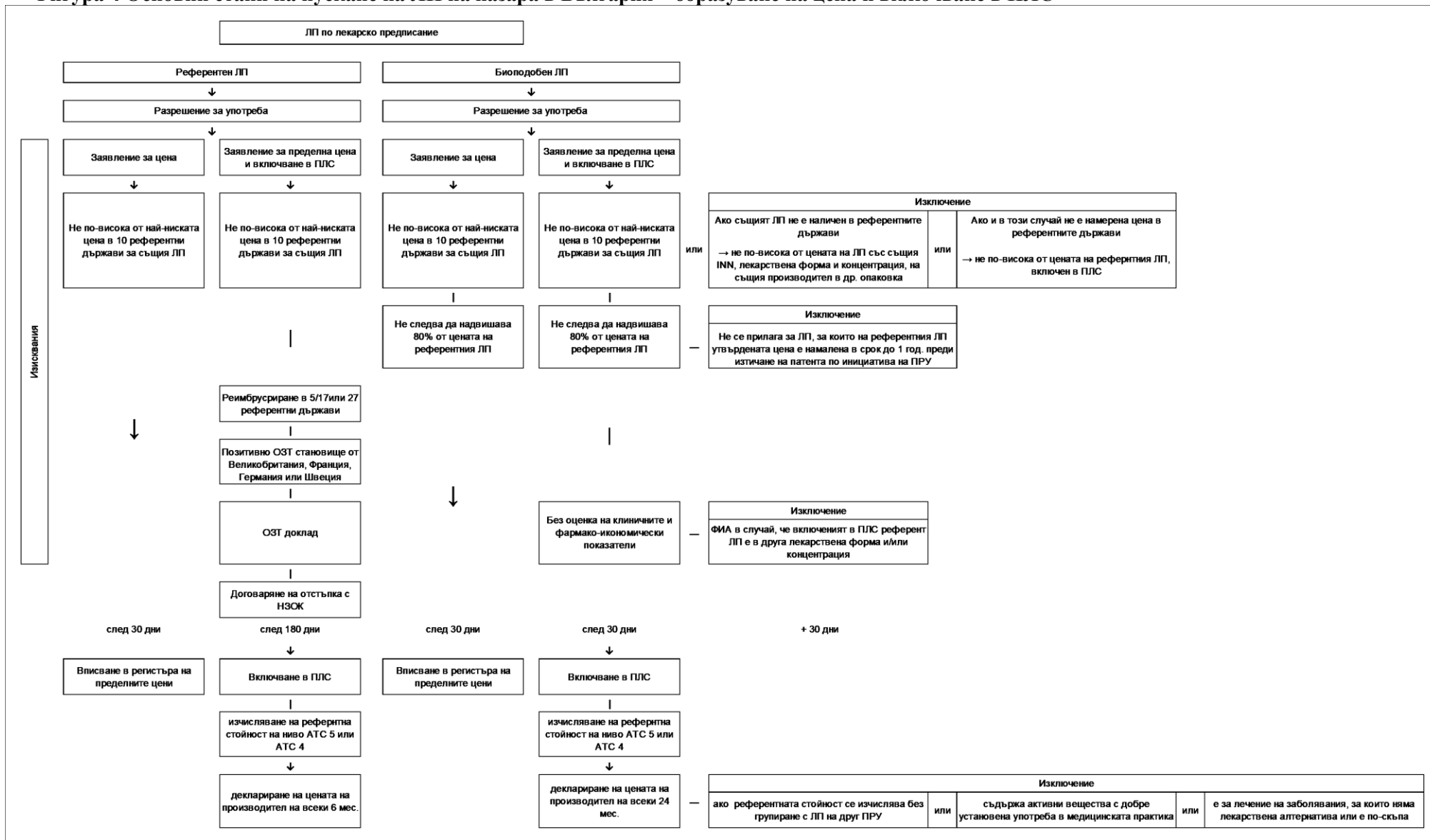
За биоподобните ЛП, както и за останалите ЛП, отпускани по лекарско предписание се прилага:

- същият принцип на вътрешно референтно ценообразуване на референтната стойност, заплащана от НЗОК,

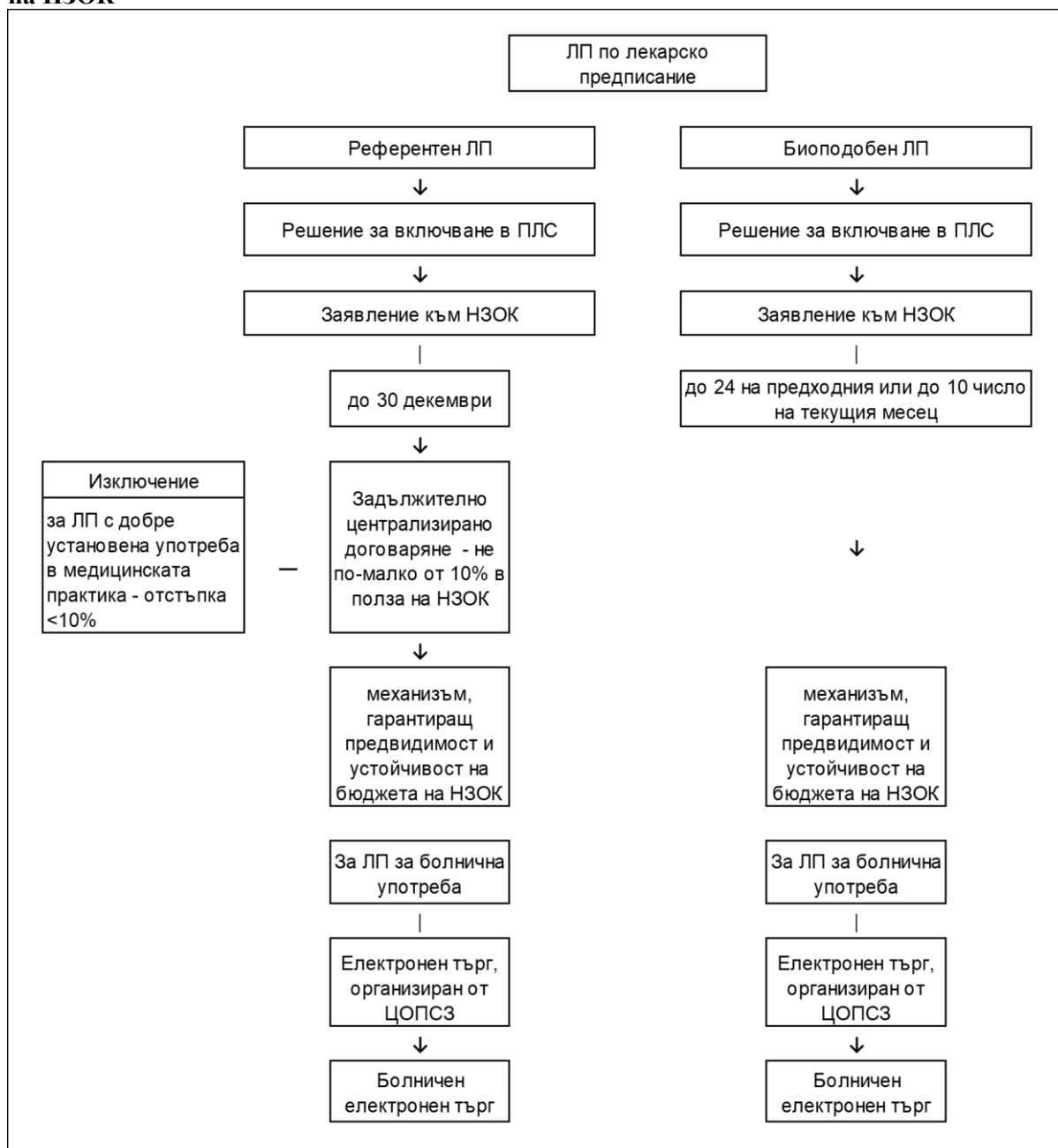
- механизма, гарантиращ устойчивост и предвидимост на бюджета на НЗОК,

- тръжните процедури на ЦОПСЗ и лечебните заведения за болнична помощ за ЛП за болнична употреба.

Фигура 4 Основни етапи на пускане на ЛП на пазара в България – образуване на цена и включване в ПЛС



Фигура 5 Основни етапи на пускане на ЛП на пазара в България – включване в списъка на НЗОК



В България принципът на EPR е въведен още през 2000 г.^{62, 65} От тогава правилата са променяни многократно, като последната промяна е в сила от 1 април 2019 г.⁶⁶ Промените са свързани с референтните държави, методиката на допълнителното рефериране в случай, че ЛП не е наличен в референтните държави, сроковете за периодична проверка на цената на производител (табл. 4).^{66, 67}

Най-съществената промяна, която касае пряко биоподобните ЛП е изискването заявената цена на производител на биоподобния ЛП да не надвишава 80% от цената на производител на референтния ЛП, като дотогава подобно изискване съществува

само за генеричните ЛП. Следва да се отбележи, че това изискване не се прилага, ако на референтния ЛП в срок до една година преди изтичане на патента и/или на срока на защита на данните утвърдената цена е намалена, освен в случай на намаление вследствие на периодичното EPR на всеки 6/24 месеца.

Друга съществена промяна, засягаща биоподобните ЛП е удължаването на срока за периодичното подаване на декларация, удостоверяваща наличието или липса на промяна на цената на производител в референтните държави от 12 на 24 мес.

Таблица 4 Промени в Наредбата за цените в сила от 01.04.2019 г., касаещи EPR⁶⁸

Изисквания преди 1 април 2019 г.	Изисквания след 1 април 2019 г.
10 основни + 7 допълнителни референтни държави: Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Франция + Белгия, Чехия, Полша, Естония, Унгария, Финландия, Дания.	10 референтни държави: <i>Белгия, Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Румъния, Словакия, Словения, Франция.</i>
Рефериране на цени към „най-близка опаковка“	Рефериране към <i>най-ниска цена</i> за същия INN, форма и количество активно вещество
Рефериране към <i>4 пъти най-ниската стойност за дефинирана дневна доза.</i>	Рефериране към цена на референтен ЛП, включен в ПЛС. Рефериране към най-ниската цена на референтен ЛП в 10-те държави.
В ПЛС се включват <i>генерични продукти</i> , чиято цена не надвишава <i>70% от стойността на референтния продукт.</i>	В ПЛС се включват <i>генерични продукти</i> , чиято цена <i>не надвишава 70%</i> от стойността на референтния продукт и <i>продукти по чл. 29 от ЗЛПХМ</i> , чиято цена <i>не надвишава 80%</i> от стойността на референтния продукт.
Цените се декларират <i>към дата не по-ранна от 1 месец</i> спрямо датата на заявлението	Цените се декларират <i>към дата в месеца</i> на подаване на заявлението.
Деклариране на цени на 6 месеца за продукти, <i>единствени за съответния INN.</i>	Деклариране на цена на 6 месеца за продукти, за които <i>референтната стойност се изчислява чрез групиране, в което не участват други ПРУ.</i> Изключение за ЛП, съдържащи вещества с добра установена употреба в медицинската практика – 24 мес.
Деклариране на цени на всеки 12 месеца за всички останали продукти.	Деклариране на цени на ЛП на всеки 24 месеца за всички останали продукти.

Приложимите в България регулаторни изисквания към цените на биоподобните ЛП са съпоставими с тези в референтите страни (табл. 5).

Във всички референтни държави цените на биоподобните ЛП подлежат на регулация.^{41-46, 69, 70, 71, 72} Валидно разрешение за употреба е необходимо стартиране на

процедурите за ценообразуване и реимбурсиране във всички държави, единствено Италия дава възможност за стартиране на процедурата за ценообразуване преди издаване на разрешението за употреба, но приключва след като ЛП бъде одобрен.

В 6/10 държави се прилага ERP, като сравнението е към цена на производител. Държавите, прилагащи ERP могат да бъдат разделени в 3 групи в зависимост от броя на използваните референтни държави (табл. 5):

- държави с малки референтни кошници - Словения и Испания се сравняват само с 3 държави,

- държави със средни референтни кошници – Латвия (7 референтни държави) и Румъния (12 референтни държави),

- с големи референтни кошници - Гърция и Словакия използват за рефериране всички страни членки на ЕС.

България се отнася към държавите със средни референтни кошници с използваните 10 държави.

По отношение на методиката използвана при реферирането референтните държави на България се разделят на такива, използващи (табл. 5):

- най-ниската цена на производител – прилага се в 2/6 референтни държави - Румъния и Словения,

- средно аритметично от трите най-ниски цени на производител – прилага се в 2/6 държави - Гърция и Словакия, като това са държавите с най-големите референтни кошници,

- третата най-ниска цена – Латвия и

- договаряне на база цената на биоподобния ЛП в референтните държави и договорената цена на референтния ЛП от болничен търг – Испания.

България се причислява към групата на Румъния и Словения, използваща най-ниската цена на производител.

В 8/10 държави (без Гърция и Латвия) има нормативно определено съотношение между цената на производител на биоподобния и референтния ЛП. Следва да се отбележи, че държавите, които прилагат и двата подхода в 3/4 държави ERP е основният критерий при определянето на цената (табл. 5). Във Франция цената се определя чрез договаряне между ПРУ и регулаторния орган (Economic Committee for Medicinal Products (CEPS)) на база цената на референтния ЛП, цената в другите държави, както и прогнозите за обема на продажбите.

В 2/8 държави (Словакия и Латвия) това нормативно определено съотношение между цената на биоподобния и референтния ЛП се прилага не само към първия биоподобен ЛП пуснат на пазара. В Словакия цената на първия биоподобен ЛП трябва да е с 25% по-ниска от цената на референтния ЛП, втория - с още 5%, както и третия – с още 5%. В Латвия първият биоподобен е с -30% от цената на референтния, вторият и третият – с -10% и всеки следващ – с -5%.

Вътрешно ценово рефериране е приложимо в 6/10 държави, като от тези, които го прилагат само в Гърция то е на ниво АТС-4. Допълнително в 4 от тези държави прилагат и ERP.

Съществен момент, на който следва да се обърне внимание е задължението за периодично деклариране на цените на производител на ЛП (табл. 5).

Всички държави, които прилагат принципа на ERP изискват периодична проверка на цената на производител след първоначалната регистрация. Срокът за тази проверка е различен:

- 6 месеца - в Словакия, Словения и Гърция, при които държави ERP се използва като основен критерий при ценообразуването,

- 12 месеца – в Румъния ERP също се използва като основен критерий при ценообразуването,

- 24 месеца – в Латвия и Испания, които използват ERP като допълнителен критерий за ценообразуване.

В България този срок е 24 мес., когато е приложимо вътрешно референтно ценообразуване, в което са включени ЛП на различни ПРУ.

Таблица 5 Регулация на цените на биоподобните ЛП в референтните държави^{41-46, 69-72}

		България	Белгия	Франция	Италия	Латвия	Литва	Румъния	Словакия	Словения	Испания	Гърция
регулация на цените на биоподобните ЛП		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
валута на ценообразуване		BGN	€	€	€	€	€	RON	€	€	€	€
регулация чрез	ERP	✓				✓		✓	✓	✓	✓	✓
	% под цената на оригиналния ЛП	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
		20	35,8	40	20	30	15	20	25	32	20 - 30	
референтни държави, бр.		10				7		12	27	3	3	27
при ERP се извършва сравнение към	Най-ниска цена	✓						✓		✓		
	Средна цена								✓			✓
	друго					✓					✓	
използвана цена при ERP	цена на производител	✓				✓		✓	✓	✓	✓	✓
използване на ERP като основен критерий за ценообразуване		✓				Доп		✓	✓	✓	Доп	✓
честота на рефериране, месеци		24	При регистрацията			24		12	6	6	24	6
процедурата за ценообразуване започва след	стартиране на процеса на разрешаване за употреба и завършва след издаване на разрешение за употреба				✓							
	издаване на разрешение за употреба	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
процедурата за реимбурсиране започва след	издаване на разрешение за употреба	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
използване на вътрешно ценово рефериране	да	✓	✓			✓	✓		✓		✓	✓
	не			✓	✓			✓		✓		
вътрешно ценово рефериране на ниво	активно вещество (АТС-5)	✓	✓			✓	✓		✓		✓	
	фармакологичен клас (АТС-4)	✓					✓					✓

Направеният преглед на приложението на ERP показва многокомпонентното му влияние върху цените не само на биоподобните ЛП. На практика се получава кръстосано рефериране, при което цените се повлияват не само директно, но и индиректно от държави, които не са включени в основната референтна кошница на дадената държава (табл. 6). Реално цените в България могат да се повлияват от всички държави членки в ЕС чрез Гърция и Словакия, които се реферират към цените на всички държави членки. Най-голяма вероятност за индиректно повлияване на цените в България може да се очаква от:

- Австрия - през Румъния, Гърция, Словакия и Словения,
- Чехия - през Румъния, Гърция, Словакия и Латвия,
- Германия - през Румъния, Гърция, Словакия и Словения,
- Унгария - през Румъния, Гърция, Словакия и Латвия,
- Дания и Естония - чрез Гърция, Словакия и Латвия,
- Полша - през Румъния, Гърция и Словакия и
- Португалия - през Гърция, Словакия и Испания.

Най-често използваните страни за сравнение от другите референтни за България държави са Австрия, Франция, Германия, Италия и Литва.

Таблица 6 Референтни държави, използвани при ERP

	България	Румъния	Гърция	Словакия	Словения	Испания	Латвия
Австрия		x	x	x	x		
Белгия	x	x	x	x			
България		x	x	x			
Хърватска			x	x			
Чехия		x	x	x			x
Дания			x	x			x
Естония			x	x			x
Финландия			x	x			
Франция	x		x	x	x	x	
Германия		x	x	x	x		
Унгария		x	x	x			x
Ирландия			x	x			
Италия	x	x	x	x		x	
Латвия	x		x	x			
Литва	x	x	x	x			x
Нидерландия			x	x			
Полша		x	x	x			
Португалия			x	x		x	
Румъния	x		x	x			x
Словакия	x	x	x	x			
Словения	x		x	x			x
Испания	x	x	x	x			
Швеция			x	x			
Гърция	x	x	x	x			
Кипър			x	x			
Люксембург			x	x			
Малта			x	x			
Брой използвани държави	10	12	27	27	3	3	7

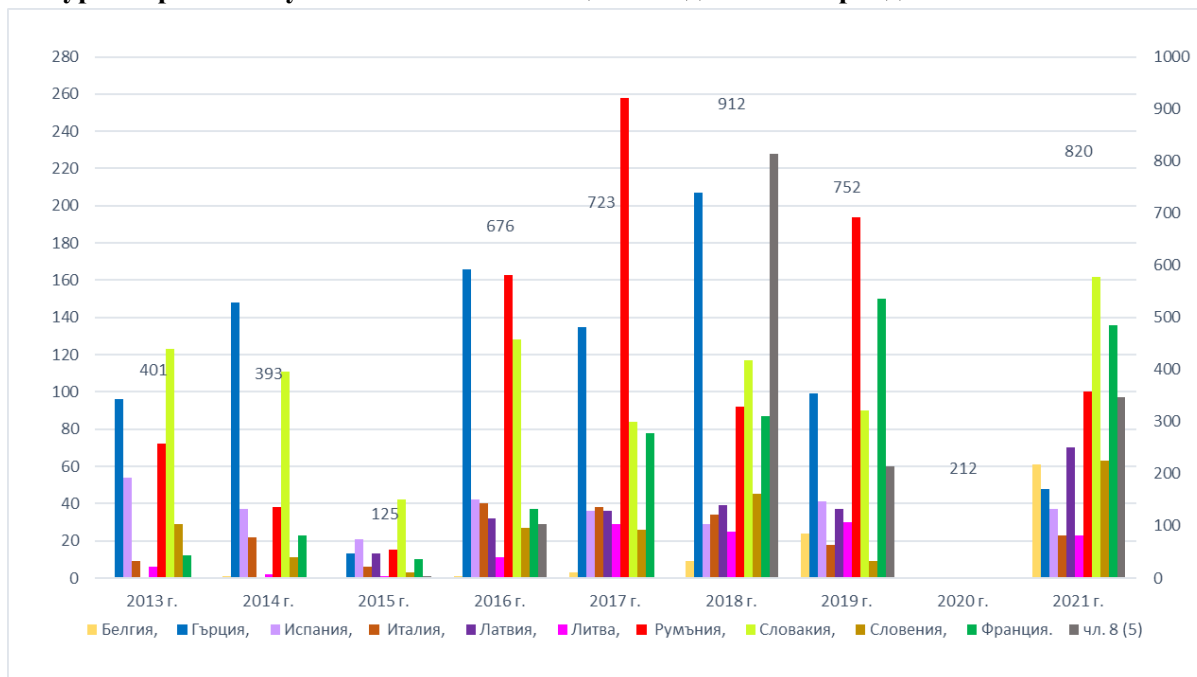
За определяне кои от референтните държави оказват най-голямо влияние върху цените на ЛП в България са използвани Годишните доклади за дейността на НСЦРЛП за периода 2013 – 2021 г.^{73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81}

В годишните доклади на НСЦРЛП е представена справка за установени по-ниски цени на пуснати на пазара в България ЛП в референтните държави (фиг. 6). Следва да се отбележи, че докладите не съдържат справка относно влиянието на референтните държави при първоначалната регистрация на цените на ЛП с изключение на доклада за 2021 г., т.е. представената информация отразява влиянието на референтните държави при последващата периодична проверка на цените на ЛП. Така на годишна база установените по-ниски цени са между 125 и 912 (фиг. 6). Наблюдаваното значително увеличение на установените по-ниски цени на годишна база след 2016 г., е поради това, че за периода 2013-2015 г. в справката са отразени само проверките, извършени за ЛП, за които ПРУ не е подал в законоустановения срок периодичната декларация относно цена на производител в референтните държави по реда на Наредбата за цените. Така за 2016 г. – 2021 г. средногодишно са установени 682 по-ниски цени на ЛП. Обособените отделно цени по чл. 8 (ал. 5) са за тези ЛП, за които са приложени изключенията на Наредбата за цени, а именно – не е намерена цена на заявения ЛП в референтните държави. Броят на тези ЛП варира през годините, като най-нисък е през 2015 г. (0,8% от общия брой установени по-ниски цени (125) и най-висок през 2018 г. (25% от общия брой установени по-ниски цени (912). Общо установените по-ниски цени на ЛП по изключенията на Наредбата за цени са 8,3% (415) от общия брой установени по-ниски цени (5 014) за периода 2013-2021 г.

Въпреки направените уточнения, от справката ясно се вижда, че най-много по-ниски цени са установени в Румъния, Гърция, Словакия и Франция. Общо за целия разглеждан период в Румъния са открити 932 по-ниски цени, в Гърция – 912, в Словакия - 857 и във Франция – 533. Съответно 64% от всички установени по-ниски цени (5 014) за периода 2013-2021 г. са от тези четири държави.

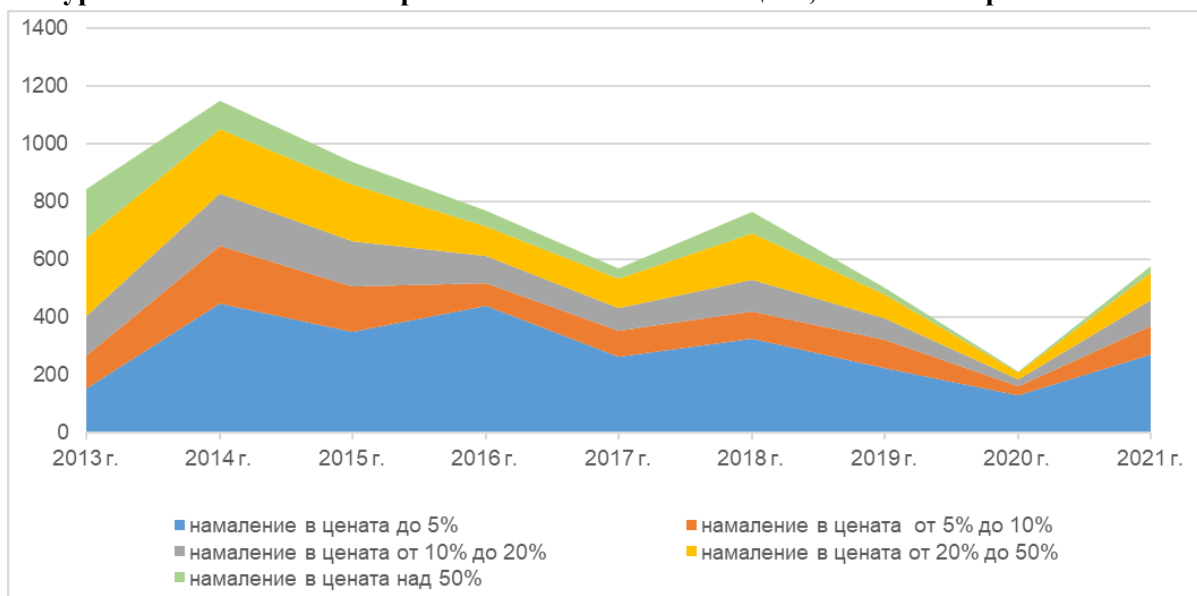
Въпреки, че няма разпределение също така на оригинални и на биоподобни/генерични ЛП съответно, няма основание да се счита, че цените на биоподобните ЛП биха правили изключение от наблюдаваната тенденция предвид резултатите от представения по-горе анализ на ERP.

Фигура 6 Брой ЛП с установени по-ниски цени след ERP за периода 2013-2021 г. ⁷³⁻⁸¹



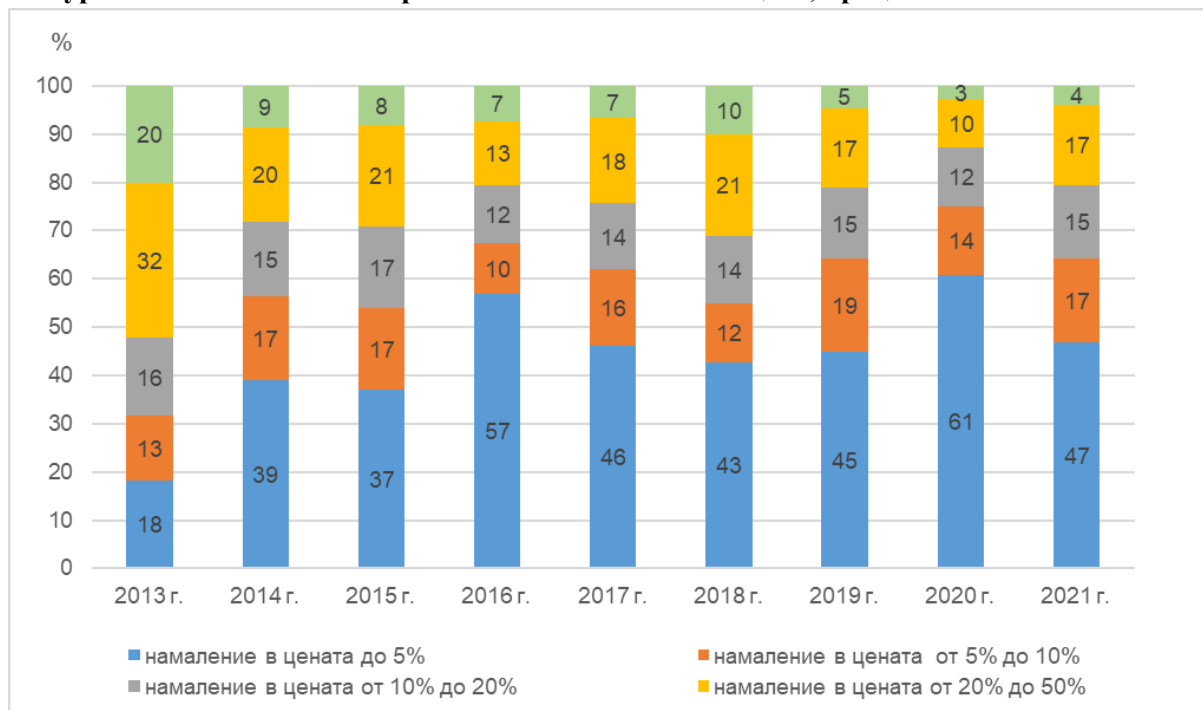
За количествена оценка на ефекта от установените по-ниски цени на ЛП в референтните държави са анализирани влезлите в сила решения за промяна (намаление) на цена. Анализът показва, че най-често промяната на цената е с до 5%, следвана от тези с промяна между 20% и 50% (фиг. 7). За целия период 2013 – 2021 г. са влезли в сила намаления на цени на 2 599 ЛП с до 5%, 1 256 ЛП са с намалени цени между 20% и 50%, 961 ЛП с намаление от 5% до 10%, 935 ЛП с намаление от 10% до 20%, и най-малко са тези с намаление над 50% - 567 ЛП.

Фигура 7 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, абсолютен брой ⁷³⁻⁸¹



Наблюдаваната тенденция трайно се запазва през годините (фиг. 8). Средно 44% от намалените цени са с до 5%, 19% средно са ЛП с промяна между 20% и 50% и най-малко са тези с промяна над 50% - 8% от всички намалени цени за периода 2013-2021 г.

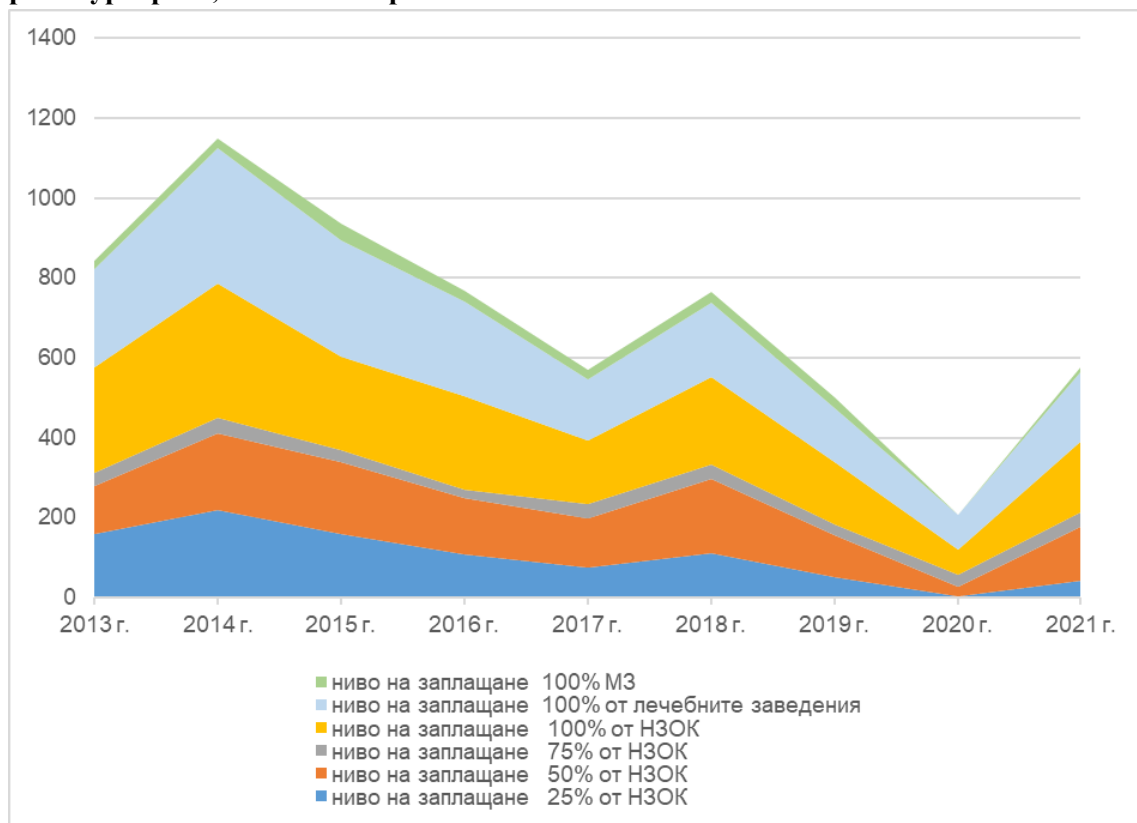
Фигура 8 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, процентно съотношение⁷³⁻⁸¹



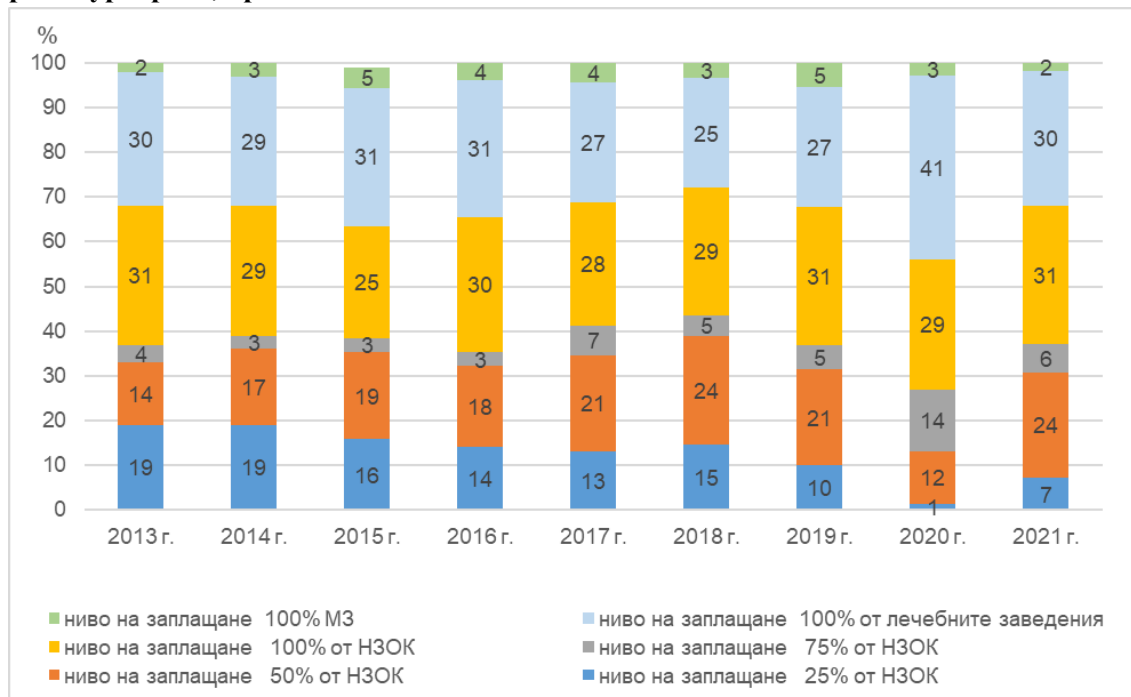
В докладите на НСЦРЛП се съдържа допълнително информация за разпределение на ЛП с променени цени по ниво на реимбурсиране (фиг. 9 и 10).

Най-често променяните цени са на ЛП със 100% реимбурсация, както заплатени от НЗОК за домашно лечение (средно 29% от ЛП с променена цена), така и за болнична употреба (30% средно). За разглеждания период общо за 1 836 ЛП със 100% реимбурсация за домашно лечение са влезли в сила решения за намаляване на цена и за 1847 ЛП за болнична употреба. За 2013 – 2021 г. са влезли в сила решения и за 1 209 ЛП с 50% реимбурсация (19%), както и за 926 ЛП с 25% реимбурсация. Най-малко са ЛП със 75% реимбурсация - 290 общо или 5,6% от всички ЛП с влезли в сила решения за намаляване на цена.

Фигура 9 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, разпределени по ниво на реимбурсиране, абсолютен брой⁷³⁻⁸¹



Фигура 10 ЛП с влезли в сила решения за намаление на цена, разпределени по ниво на реимбурсиране, процентно съотношение⁷³⁻⁸¹



Така цените на биоподобните ЛП, като ЛП основно със 100% реимбурсация в България (Приложение 5) може да се предположи, че са силно зависими от ERP.

От представените данни е видно, че държавите, които имат най-голяма референтна кошница и при ERP се реферират към средно-аритметичното от 3-те най-ниски цени на производител – Гърция и Словакия, най-често са причина за промяна на цената в България. По-голямо влияние върху цените на биоподобните може да се очаква да оказва Словакия поради прилагането на 3-степенна схема на нормативно определеното съотношение между цената на биоподобния и референтния ЛП (25% по-ниска цена за първия и за всеки следващ биоподобен ЛП, който влиза на пазара – допълнителни 5% по-ниска цена) и краткия срок за периодично верифициране на цената – на всеки 6 месеца. Практиката показва, че не съществува проблем от гледна точка на промяна на обменния курс RON/Euro/BGN, тъй като за целите на ценообразуването на ЛП е приложим фиксиран курс RON/Euro, който е относително постоянен. По-скоро проблем представлява достъпността на информацията относно настъпила промяна, колкото нечеста да е тя.

Въпреки, че ERP като основен инструмент е доказал своя ефект по отношение на регулацията на цените на ЛП и от там върху разходите за лекарствена терапия, то прилагането му следва да се обмисля внимателно, особено при ЛП, за които има терапевтични аналози, за да се минимизира отрицателното въздействие върху достъпа на пациентите до лекарства.⁴⁸ Следва да се обърне внимание и на изискването за периодично реферирание към цената на производител в референтните държави, което задължение настъпва по-различно време за отделните ЛП, предвид дата на последната регистрирана цена. Това води до по-честа промяна на референтната стойност в ПЛС от нормативно определения срок от 24 месеца и до евентуална промяна на продажните цени от страна на всички ПРУ, особено за ЛП включени в Приложение № 1 на ПЛС. В някои случаи такава промяна, наложена по административен път, може да се окаже неприемлива или непосилна за даден ПРУ предвид обема на пазара и възможността за засягане на други пазара, чрез ERP. Така поддържането на ниски регистрирани цени на ЛП по административен ред може да е причина за ограничен достъп до лекарствена терапия заради невъзможност за задоволяване на потребностите от необходимите количества за страната поради създаване на условия за паралелен износ или изтегляне на продукта от пазара. В случай на наличие на повече от един биоподобен ЛП на пазара би следвало превес при определяне на цените да имат конкурентните пазарни механизми над регулация чрез нормативно определени изисквания.

4.2. Анализ на разрешените за употреба и пуснати на пазара биоподобни ЛП в България

С цел получаване на пълна представа за обема на пазара на биоподобните ЛП е изготвен анализ на получените разрешения за употреба по централизирана процедура от ЕК биоподобни ЛП и съответно пуснатите на пазара в България (Приложение 5). За изготвянето е използвана информация от ЕМА относно публикуваните публични оценъчни доклади⁸², регистрите на НСЦРЛП⁸³, както и списъците на НЗОК с ЛП, заплащани за домашно лечение⁸⁴, както и тези прилагани в болничната медицинска помощ⁸⁵. Данните са актуализирани към декември 2022 г. за пълнота и обективно представяне на информацията. В справката не са включени разрешените за употреба по процедура по взаимно признаване и национална процедура биологични ЛП, тъй като те не са обект на настоящото изследване, както и информацията от регистрите на тези ЛП не е достъпна систематизирана във вид улесняващ анализирането ѝ от отделните регулаторни агенции в Европа.

Към декември 2022 г. в ЕС по централизирана процедура има разрешени за употреба 73 биоподобни ЛП с 19 INN, принадлежащи към 10 фармакотерапевтични групи⁸² (фиг. 11). Най-много разрешени продукти има в групата на антинеопластичните агенти (19 ЛП, принадлежащи към 3 INN), последвани от имуномодулиращите агенти - имуносупресанти (17 ЛП с 3 INN) и имуностимулантите (15 ЛП с 2 INN). Съответно от тези групи са и най-много пуснати на пазара в България ЛП (23/28).

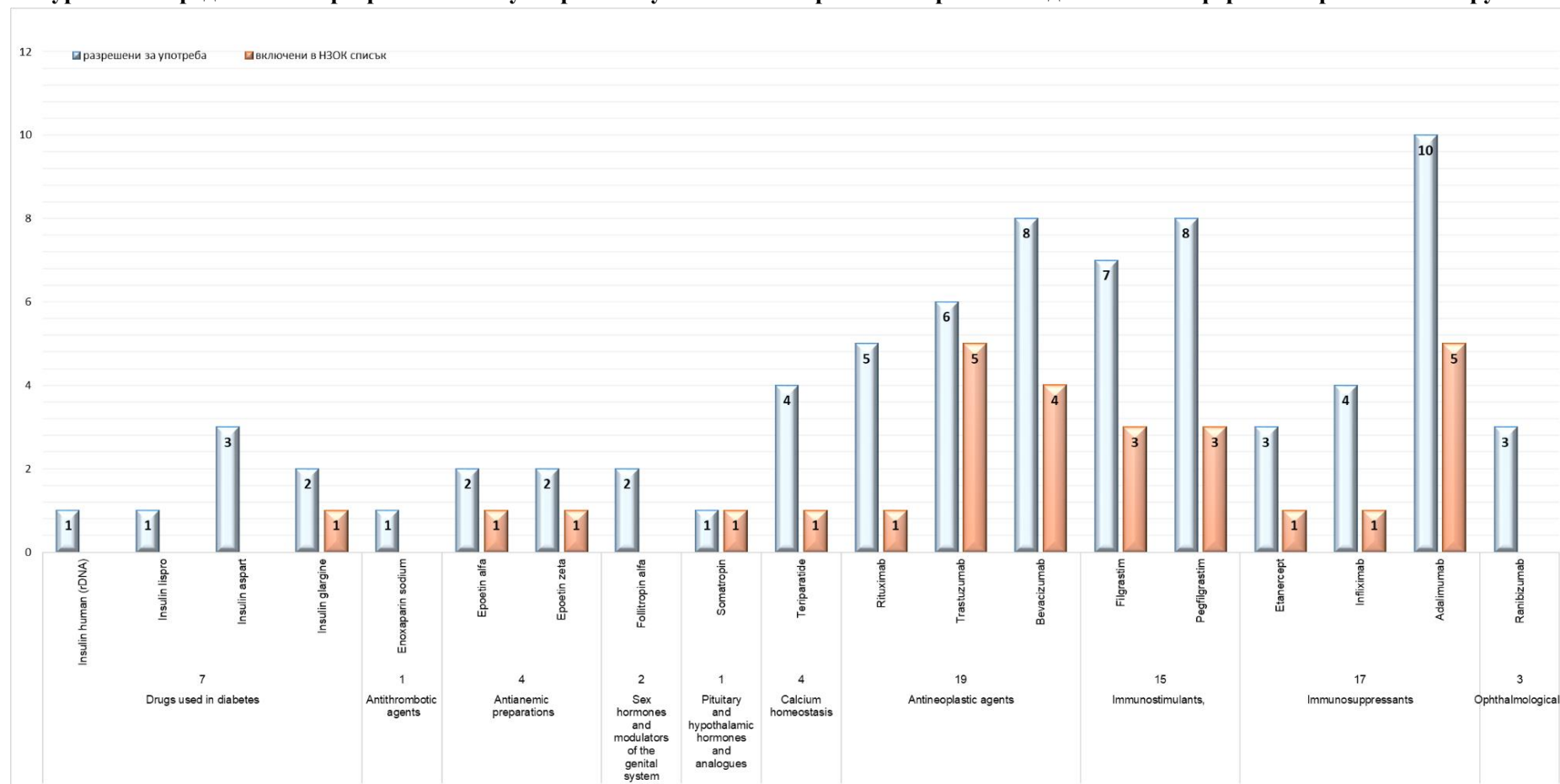
В Приложение № 1 на ПЛС са включени 24 биологични ЛП, разрешени за употреба по централизирана процедура, от които 13 биоподобни ЛП с ниво на реимбурсиране между 50 и 100% (Приложение 5).

В Приложение № 2 на ПЛС – включени 43 биологични ЛП, от които 29 биоподобни, като от тях 22 биологични и съответно 18 биоподобни ЛП се заплащат от НЗОК, извън стойността на оказаната медицинска дейност (Приложение 5).

От групата на антинеопластичните агенти само 52% от разрешените за употреба биоподобни ЛП са пуснати на пазара в България, като разпределението между отделните INN е неравномерно (фиг. 11). Само 1 биоподобен ЛП с INN Rituximab е включен в ПЛС (20% от разрешените за употреба), а при ЛП с INN Trastuzumab само 1 от разрешените не е включен в ПЛС (или 83% биоподобни ЛП са включени в ПЛС).

При имуномодулиращите агенти не повече от 50% от разрешените за употреба биоподобни ЛП са пуснати на пазара.

Фигура 11 Разпределение на разрешените за употреба и пуснати на пазара в България биоподобни ЛП по фармакотерапевтични групи⁸²⁻⁸⁵



Интерес представляват моноклоналните антители. От създаването им през 1975 г. моноклоналните антители се разработват и използват както за диагностични цели, така и за лечение и палиативни грижи на онкологични и аутоимунни заболявания, сърдечно-съдови заболявания, респираторни заболявания, редки заболявания, неврологични заболявания, инфекции и др.⁸⁶

С развитието на биотехнологиите и медицинската наука броят на разрешените за употреба моноклонални антители непрекъснато расте. Биологичните продукти представляват половината от фармакологичния пазар в онкологията.⁸⁷ Като сложни протеинови структури разработката и производството им е комплексно и свързано с високи разходи. Затова пускането на пазара на биоподобни моноклонални антители е от съществено значение за подобряване на достъпа на пациентите до терапия и съответно оптимизиране и рационално използване на публичните разходи за лекарствена терапия.

Към моноклоналните антители Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Infliximab, Adalimumab и Ranibizumab принадлежат 49% (36/73) от разрешените за употреба биоподобни ЛП. Логично 68% (19/28) от пуснатите на пазара в България биоподобни са с тези INN (Приложение 5).

ЛП с INN Infliximab и Adalimumab са включени в Приложение № 1 на ПЛС. С INN Infliximab пуснати на пазара и съответно заплащани от НЗОК са референтния и 1 биоподобен ЛП, като 2 биоподобни ЛП са заличени от списъка. С INN Adalimumab в Приложение № 1 на ПЛС са включени 5 биоподобни ЛП (50% от разрешените за употреба) и съответно референтния ЛП. В Приложение № 1 са включени и продуктите с INN Rituximab (1 биоподобен и референтния ЛП) за лечение на ревматоидни заболявания (Приложение 5).

Лечението с ЛП с INN Rituximab (за онкохематологичните показания), Trastuzumab, Bevacizumab се заплаща от НЗОК извън стойността на медицинските дейности и съответно ЛП са включени в Приложение № 2 на ПЛС. С INN Rituximab са налични 2 ЛП (1 биоподобен и референтния ЛП).

С INN Trastuzumab от всичките 6 разрешени за употреба биоподобни ЛП само 1 не е включен в Приложение № 2 на ПЛС, съответно в списъка на НЗОК с ЛП, прилагани в болничната медицинска помощ. Референтният Trastuzumab в лекарствената форма, за която има разрешени за употреба биоподобни ЛП е изключен от Приложение № 2 на ПЛС (Приложение 5).

С INN Bevacizumab 4/8 биоподобни ЛП са включени в списъка на НЗОК с ЛП, прилагани в болничната медицинска помощ, както и референтния ЛП (Приложение 5).

В България все още няма ЛП с INN Ranibizumab пуснати на пазара.

Необходим е допълнителен анализ колко от всички биоподобни моноклонални антитела, вписани в Приложение № 2 на ПЛС наистина се заплащат от НЗОК.

Средното време от разрешаването за употреба до включването в ПЛС варира в доста широки граници – от 2,6 до 27,9 месеца (табл. 7). Все пак трябва да се има предвид, че дали и кога даден продукт ще бъде пуснат на пазара зависи изцяло от притежателя на разрешението за употреба – негово е решението за стартиране на съответните процедури. Това се потвърждава от факта, че не всички разрешени биоподобни ЛП са включени в ПЛС в България.

Таблица 7 Време за включване в ПЛС на биоподобните моноклонални антитела в България

INN/общо прието име	АТС код	Търговско наименование	Дата на разрешаване за употреба	Дата на включване в ПЛС	Месеци до включване в ПЛС
Rituximab	L01FA01	Truxima*	17.02.2017 г.	20.10.2017 г.	8,1
		Rixathon	15.06.2017 г.	01.11.2018 г.	16,6
Trastuzumab	L01FD01	Ontruzant	15.11.2017 г.	21.02.2020 г.	27,2
		Herzuma*	9.02.2018 г.	27.10.2018 г.	8,5
		Kanjinti	16.05.2018 г.	02.08.2018 г.	2,6
		Trazimera	26.07.2018 г.	28.03.2019 г.	8,1
		Ogivri	12.12.2018 г.	29.03.2019 г.	3,5
		Zercepac	27.07.2020 г.	22.11.2022 г.	27,9
Bevacizumab	L01FG01	Mvasi	15.01.2018 г.	28.09.2020 г.	32,4
		Zirabev	14.02.2019 г.	20.11.2020 г.	21,2
		Oyavas	26.03.2021 г.	18.06.2021 г.	2,8
		Alymsys	26.03.2021 г.	25.06.2021 г.	3,0
Infliximab	L04AB02	Inflectra	10.09.2013 г.	28.11.2013 г.	2,6
		Remsima*	10.09.2013 г.	12.12.2013 г.	3,1
		Zessly*	18.05.2018 г.	12.04.2019 г.	10,8
Adalimumab	L04AB04	Amgevita	21.03.2017 г.	22.10.2018 г.	19,1
		Hyrimoz	26.07.2018 г.	18.03.2019 г.	7,7
		Hulio	17.09.2018 г.	22.03.2019 г.	6,1
		Yuflyma	11.02.2021 г.	04.06.2021 г.	3,7
		Hukyindra	15.11.2021 г.	12.04.2022 г.	4,9

* Заличени от ПЛС към декември 2022 г.

Моноклоналните антитела формират съществена част от разхода на НЗОК за лекарствена терапия. За периода 2016 – 2020 г. за домашно лечение с моноклонални антитела (ЛП с 23 INN) НЗОК е заплатила 580 502 407 лв., като увеличението за 5-год. период е 56% (88 410 381 лв. през 2016 г. до 138 267 272 лв. през 2020 г.).⁸⁸ Само за 3-год. период (2018 – 2020 г.) за моноклонални антитела (ЛП с 21 INN), заплащани извън стойността на оказаната медицинска дейност, разходите на НЗОК са 785 832 447 лв., като през 2020 г. (330 197 894 лв.) увеличението е 65% спрямо 2018 г. (200 263 776 лв.).⁸⁸ Така средногодишно за ЛП с 23 INN за домашно лечение НЗОК е заплатила 116 100 482 лв., а за ЛП с 21 INN за болнично приложение - 261 944 149 лв., или разходите за лекарствена терапия с моноклонални антитела за болнична употреба са 2,2 пъти повече от разходите за лекарствена терапия с моноклонални антитела за домашно лечение.

В допълнение разходите за лекарства представляват съществена част от бюджета на лечебните заведения и е в зависимост от вида на лечебното заведение – най-нисък при държавните психиатрични болници, следвани от общинските и областните многопрофилни болници за активно лечение, университетските болници и логично най-висок при специализираните болници и центрове по онкология.⁸⁹

Предвид изложеното, както като се вземе под внимание и времето за пускане на пазара на биоподобните моноклонални антитела, промените в нормативните изисквания, имащи пряко отношение към достъпа до пазара на биоподобните ЛП, то за целите на настоящата разработка по-подробно са разгледани моноклоналните антитела за лечение на онкологични заболявания.

Първото биоподобно моноклонално антитяло, включено в Приложение № 2 на ПЛС е с INN Rituximab. Референтният ЛП Mabthera е разрешен за употреба в ЕС на 02 юни 1998 г.⁹⁰ Rituximab е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Антитялото се получава от клетъчна суспензионна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) и е пречистено с афинитетна и йонообменна хроматография, включително процедури за специфично вирусно инактивиране и отстраняване.⁹⁰

Rituximab е показан за лечение на пациенти с онкохематологични и ревматолгични заболявания.⁹⁰ Обект на настоящата работа са онкохематологичните показания:

- ✓ лечение на възрастни пациенти с фоликуларен лимфом (МКБ код С82);

✓ лечение на възрастни пациенти с CD20 позитивен дифузен В-едроклетъчен неходжкинов лимфом (МКБ код С83.2, С83.3);

✓ лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (МКБ код С91.1).

Фоликуларният лимфом (ФЛ) е тумор, съставен от В-клетки на фоликулния център (герминативен център), обикновено центроцити (малки и средни по размер клетки) и центробласти (големи трансформирани клетки), и който обикновено има поне частично фоликуларен хистологичен строеж.⁹¹ Фоликуларният лимфом е най-честия тип индолентен Неходжкинов лимфом и представлява 20-25% от всички Неходжкинови лимфони и се определя като рядко, нелечимо, индолентно заболяване, където ранната прогресия е честа и се свързва с лоша прогноза.

Дифузните В-едроклетъчни лимфони (ДБЕКЛ) са морфологично хетерогенна група лимфоидни неоплазии, които се характеризират с клонална пролиферация на големи неопластични В-клетки (с ядра \geq ядрата на нормални макрофаги или \geq два лимфоцита), характеризиращи се с различна клинична картина и прогноза.⁹¹ Пациентите с Неходжкинови лимфони са с влошено качество на живот и намалена работоспособност.

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е клонално кумулативно заболяване, развиващо се в резултат на неконтролирано разрастване на зрелия лимфоцитен компартимент и неговото натрупване в кръвта, костния мозък, лимфните възли и далака.⁹¹

Неходжкиновите лимфони (ФЛ и ДБЕКЛ), като и ХЛЛ са определени като редки заболявания.⁹² Те са свързани с увеличена икономическа тежест не само за отделния пациент, но и за обществото като цяло. Редица анализи са направени в тази посока като икономическата тежест на заболяването се свързва не само с разходите за лечение, но и с продължителността на терапията и постигнатия резултат.^{93, 94} Това от своя страна е свързано с необходимостта от осигуряване на оптимална възможност за навременен достъп до терапия.

Терапията с Rituximab е приета като стандарт на лечение при ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ, въпреки че в зависимост от конкретния случай не винаги е първи избор на лечение, предвид наличието вече и на други специфични лекарствени алтернативи. Rituximab е включен в основните схеми на имунотерапия с или без съпътстваща химиотерапия, или в комбинация с други таргетни агенти, както за първа, така и за втора и последващи линии на лечение съгласно Фармакотерапевтичното ръководство по клинична

хематология на НСЦРЛП⁹⁵, Ръководствата на European Society for Medical Oncology (ESMO) за диагностика, лечение и проследяване на ФЛ⁹⁶, ДБЕКЛ⁹⁷ и ХЛЛ⁹⁸, и Ръководствата на The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) за ФЛ и ДБЕКЛ⁹⁹ и ХЛЛ¹⁰⁰.

Така Rituximab се явява подходящ пример за практическа оценка на ефекта от пускането на пазара на биоподобен ЛП от гледна точка на законодателни изисквания и от гледна точка на възможността за оптимизиране на разходите за лекарствена терапия с биологично еквивалентни ЛП и освобождаване на ресурс за нови терапии.

От друга страна изборът на Rituximab е съобразен с начина на отчитане на разходите за ЛП за болнична употреба от страна на НЗОК и съответно с възможността за предоставяне на информация, което е от съществено значение за изпълнение на поставената цел.

4.3. Анализ на влиянието на пускането на пазара на биоподобните ЛП в референтните държави върху утвърдената цена на Rituximab, както и върху референтната стойност, заплащана от НЗОК в България

Както беше отбелязано решението дали и кога ЛП ще бъде пуснат на даден пазар зависи изцяло от ПРУ. За потвърждение на това е изготвена справка за разглежданите биоподобни ЛП с INN Rituximab и разрешени за употреба в ЕС по централизирана процедура. В табл. 8 са посочени държавите от ЕС, в които има регистрирана цена на отделните биоподобни ЛП с INN Rituximab и за които има достъпна информация. Справката е изготвена през PharmOnline International (POLI) database¹⁰¹ като е използвана само датата на първа регистрация на цена без да се взема под внимание дали към датата на изготвяне на справката все още е активна.

Видно е, че не всички биоподобни ЛП са пуснати на пазара във всички държави в ЕС, като това не е обвързано с референтния ЛП, тъй като за него е открита цена във всички държави с изключение на Нидерландия (табл. 8). Първият разрешен за употреба биоподобен ЛП Tguxima има регистрирана цена в 16/24 държави в ЕС (без Естония, Португалия и Малта, за които няма достъпна информация). В същото време Blitzima на същия ПРУ, има цена само в 5/24 държави.

Аналогична е ситуацията и с Rixathon с установена цена в 22/24 и Riximyo – с цена в 4/24 държави. За последният получил разрешение за употреба биоподобен ЛП Ruxience е установена цена в 18/24 държави (табл. 8).

Следва да се отбележи, че всички разрешени за употреба биоподобни ЛП с INN Rituximab, с изключение на Blitzima, са одобрени със същите терапевтични показания както референтния ЛП.⁸² Референтният ЛП е одобрен за лечение на Неходжкинови лимфоми (ФЛ и ДБЕКЛ), хронична лимфоцитна левкемия, ревматоиден артрит, грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Wegener) и микроскопски полиангиит, пемфигус вулгарис.⁹⁰ ЛП Blitzima не е показан за лечение на ревматоиден артрит.¹⁰²

Таблица 8 Държави в ЕС с регистрирана цена на ЛП с INN Rituximab

ЛП	Truxima	Riximyo	Rixathon	Blitzima	Ruxience	Mabthera
	биоподобен	биоподобен	биоподобен	биоподобен	биоподобен	референтен
ПРУ	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Pfizer Europe MA EEIG	Roche Registration GmbH
Дата на разрешаване за употреба	17.2.2017 г.	15.6.2017 г.	15.6.2017 г.	13.7.2017 г.	1.4.2020 г.	2.6.1998 г.
Австрия	x		x		x	x
Белгия	x		x		x	x
България	x		x			x
Хърватска	x		x		x	x
Чехия	x		x		x	x
Дания			x		x	x
Естония	-	-	-	-	-	-
Финландия	x		x		x	x
Франция	x		x		x	x
Германия	x		x	x	x	x
Унгария	x		x		x	x
Ирландия						x
Италия	x	x	x		x	x
Латвия			x			x
Литва			x		x	x
Нидерландия	x		x		x	
Полша		x		x	x	x
Португалия	-	-	-	-	-	-
Румъния			x	x		x
Словакия		x	x	x	x	x
Словения	x		x	x		x
Испания			x		x	x
Швеция	x		x			x
Гърция	x	x	x		x	x
Кипър	x		x		x	x
Люксембург	x		x		x	x
Малта	-	-	-	-	-	-
- информация не е достъпна						

Източник: PharmOnline International (POLI) database¹⁰¹

Допълнително е оценено времето от разрешаването за употреба до първата регистрация на цена, като първо условие за пускането на пазара на даден ЛП (табл. 9). За целта са взети под внимание биоподобните ЛП с INN Rituximab, които са пуснати на пазара в България, както и референтните за България държави за целите на ценообразуването.

Така цена на първият биоподобен Rituximab – Truxima е регистрирана между 4,6 и 12,6 месеца след разрешаването за употреба, като на някои пазари все още няма такава. За Truxima е установена регистрирана цена в 5/10 референтни държави, като най-бързо това се е случило в Словения, последвана от Италия и Франция, а най-бавно в Гърция – повече от 1 год. след разрешаване за употреба. В България цената е регистрирана 8 месеца след разрешаването за употреба, като това поставя страната по-средата (табл. 9). В Словакия и Румъния вместо Truxima е достъпен другият биоподобен ЛП на същия ПРУ Blitzima (табл. 8).

За втория биоподобен Rituximab – Rixathon, въпреки че е разрешен за употреба само 4 месеца по-късно, е регистрирана цена доста по-късно – в 7/10, както и в България това е отнело повече от 1 год. В Италия и Франция отново това се е случило най-бързо – съответно 5,8 и 5,7 мес. (табл. 9). Най-дълго време е отнела регистрацията в Румъния – 29,5 мес., където е достъпна Blitzima вместо Truxima (табл. 8). В Литва също е достъпен друг биоподобен Rituximab – Ruxience, което може да е обяснението за по-дългото време от разрешаване за употреба до регистрация на цена – 18 мес. В Словакия също регистрацията на цена е отнела 15,5 мес., но пък са достъпни 3 биоподобни ЛП – Riximuo, Blitzima и Ruxience. Но пък това не може да се каже за Латвия, където няма пуснат друг биоподобен Rituximab и времето за цена е 19,6 мес.

Тъй като няма налична информация кога са стартирани процедурите за регистрация на цена, не може да се оцени дали това време е в съответствие с нормативно заложените срокове за този тип процедура. Следва да се има предвид, че посочените дати съответстват в повечето случаи на датата, когато цена е станала публично достъпна, като това често е след влизане в сила на съответното решение. Това изисква допълнителен анализ на съответното законодателство в референтните държави и е ограничен от достъпността на информацията. Под внимание следва да се вземе и информацията относно евентуална патентна защита в отделните държави, която може да засяга само отделни показания. Анализът още веднъж показва, че ПРУ е този, който определя пускането на пазара на даден ЛП в зависимост от регулаторните и пазарните условия в съответната държава.

Таблица 9 Време за регистрация на цена в референтните държави на биоподобните ЛП с INN Rituximab

дата на разрешаване за употреба	TRUXIMA		време (в месеци) за рег. цена	RIXATHON		време (в месеци) за рег. цена	
	100 mg	500 mg		100 mg	500 mg		
	17.02.2017 г.	17.02.2017 г.		15.06.2017 г.	15.06.2017 г.		
дата на първа регистрация на цена	България	20.10.2017 г.	20.10.2017 г.	8,1	02.11.2018 г.	02.11.2018 г.	16,6
	Белгия	01.03.2018 г.	01.12.2017 г.	9,4	01.10.2018 г.	01.10.2018 г.	15,5
	Франция	01.11.2017 г.	02.08.2017 г.	5,5	06.12.2017 г.	06.12.2017 г.	5,7
	Гърция	07.03.2018 г.	07.03.2018 г.	12,6	29.03.2018 г.	29.03.2018 г.	9,4
	Италия	27.07.2017 г.	01.03.2018 г.	5,3	08.12.2017 г.	08.12.2017 г.	5,8
	Латвия	-	-	-	01.02.2019 г.	01.02.2019 г.	19,6
	Литва	-	-	-	16.12.2018 г.	16.12.2018 г.	18,0
	Румъния	-	-	-	29.11.2019 г.	29.11.2019 г.	29,5
	Словакия	-	-	-	01.10.2018 г.	01.10.2018 г.	15,5
	Словения	07.07.2017 г.	01.10.2018 г.	4,6	15.06.2018 г.	15.06.2018 г.	12,0
	Испания	-	-	-	06.07.2018 г.	10.08.2018 г.	13,8

Източник: PharmOnline International (POLI) database¹⁰¹

Регистрирането на цена на биоподобните ЛП в референтните държави оказва влияние върху българския пазар, както чрез принципа на ERP, така и чрез вътрешното ценово рефериране. За оценка на това влияние е анализирана динамиката на цените на производител на референтния и биоподобните ЛП с INN Rituximab - Mabthera, Truxima и Rixathon в България (фиг. 12) и в референтните държави за периода 2017 – 2021 г. (фиг. 14, 15, 16), както и как тази промяна се отразява на изчислената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС (фиг. 13). За пълно проследяване на тенденцията е представена и информация до март 2022 г., когато е последната промяна на изчислената референтна стойност в ПЛС за ЛП с INN Rituximab за интравенозно приложение (фиг. 13). За изготвянето на анализите са използвани регистрите поддържани от НСЦРЛП.⁸³

Цената на референтния ЛП Mabthera се променя още преди регистрацията на първия биоподобен ЛП, заради периодичното ERP на всеки 6 мес (фиг. 12). При Mabthera се наблюдава по-честа промяна на регистрираната цена, тъй при него остава подаване на декларация на всеки 6 мес., независимо от навлизането на биоподобни ЛП, което се дължи на обстоятелството, че има показания на ЛП, за които при изчисляване на референтната стойност в ПЛС не участват ЛП на други ПРУ. Това са показанията Грануломатоза на Wegener и Пемфигус вулгарис, с които показания референтният ЛП е

включен в Приложение № 1 на ПЛС и за които при изчисляване на референтната стойност не участват биоподобните ЛП.⁸³ Тези показания не са вписани в Приложение № 1 на ПЛС за Rixathon, въпреки че е показан за лечение съгласно разрешението за употреба. Все пак в съответното Приложение на ПЛС се вписват показанията, за които ПРУ е подал заявление в съответствие с разпоредбите на Наредбата за цените.⁵⁷

За периода 2017 – 2021 г. (фиг. 14) се наблюдава 3, съответно 4 пъти промяна в регистрираната цена на отделните опаковки на Mabthera, което води до намаляване на регистрираната цена с -32% общо. Така цената на Mabthera 100 mg е променена от 809,54 лв. през януари 2017 г. на 552,31 през март 2020 г., а цената на Mabthera 500 mg е 2 035,39 лв. през януари 2017 г. на 1 380,78 лв. през август 2020 г. (фиг. 12). Съответно цената на търговец на едро с ДДС към август 2020 г. е 674,77 лв. за Mabthera 100 mg и 1 668,94 лв. за Mabthera 500 mg.

Това се дължи на промяна на цените в Словакия (5 пъти) с -32% общо, Словения (4 пъти) с -51% общо и Гърция (4 пъти) с -15% общо (фиг. 14):

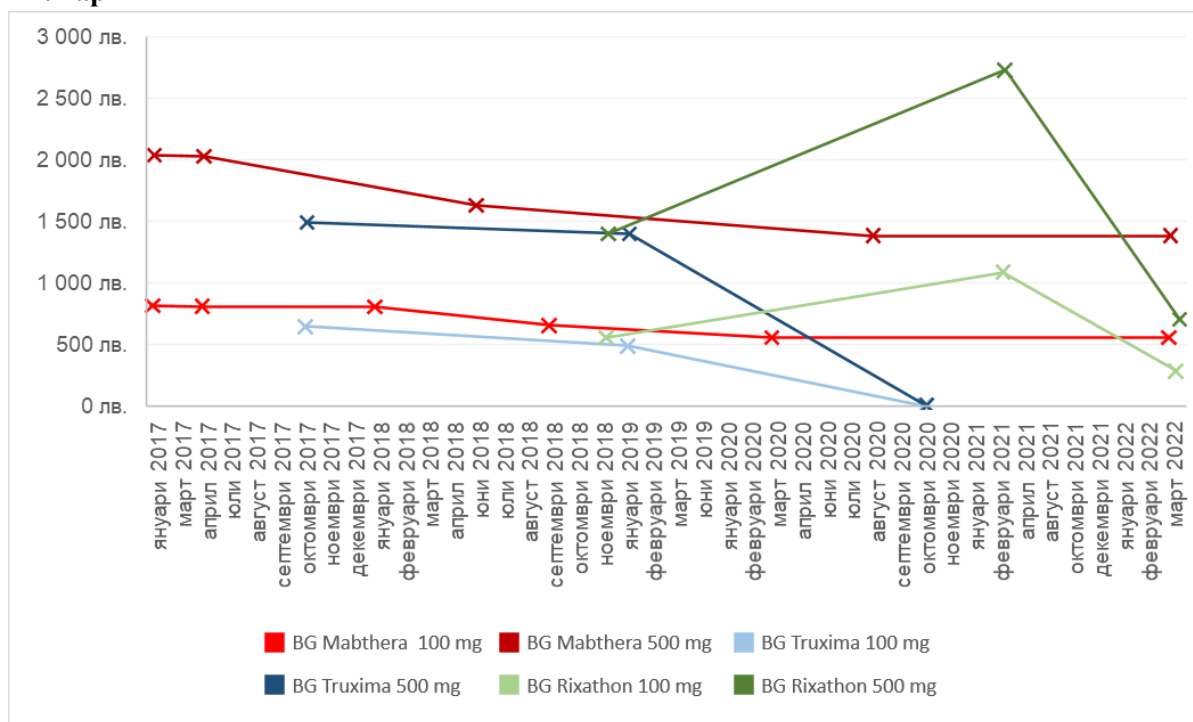
- Цената в Словакия на Mabthera 100 mg е променена от 814,11 лв. през януари 2017 г. на 552,33 лв. през февруари 2021 г., а на Mabthera 500 mg е променена от 2 039,34 лв. през януари 2017 г. на 1 380,78 лв. през февруари 2021 г.

- Цената в Словения на Mabthera 100 mg е променена от 1 115,33 лв. през януари 2017 г. на 552,33 лв. през септември 2020 г., а на Mabthera 500 mg е променена от 2 789,89 лв. през януари 2017 г. на 1 380,78 лв. през септември 2020 г.

- Цената в Гърция на Mabthera 100 mg е променена от 806,41 лв. през януари 2017 г. на 685,69 лв. през февруари 2021 г., на Mabthera 500 mg е променена от 2 023,33 лв. през януари 2017 г. на 1 723,34 лв. през февруари 2021 г.

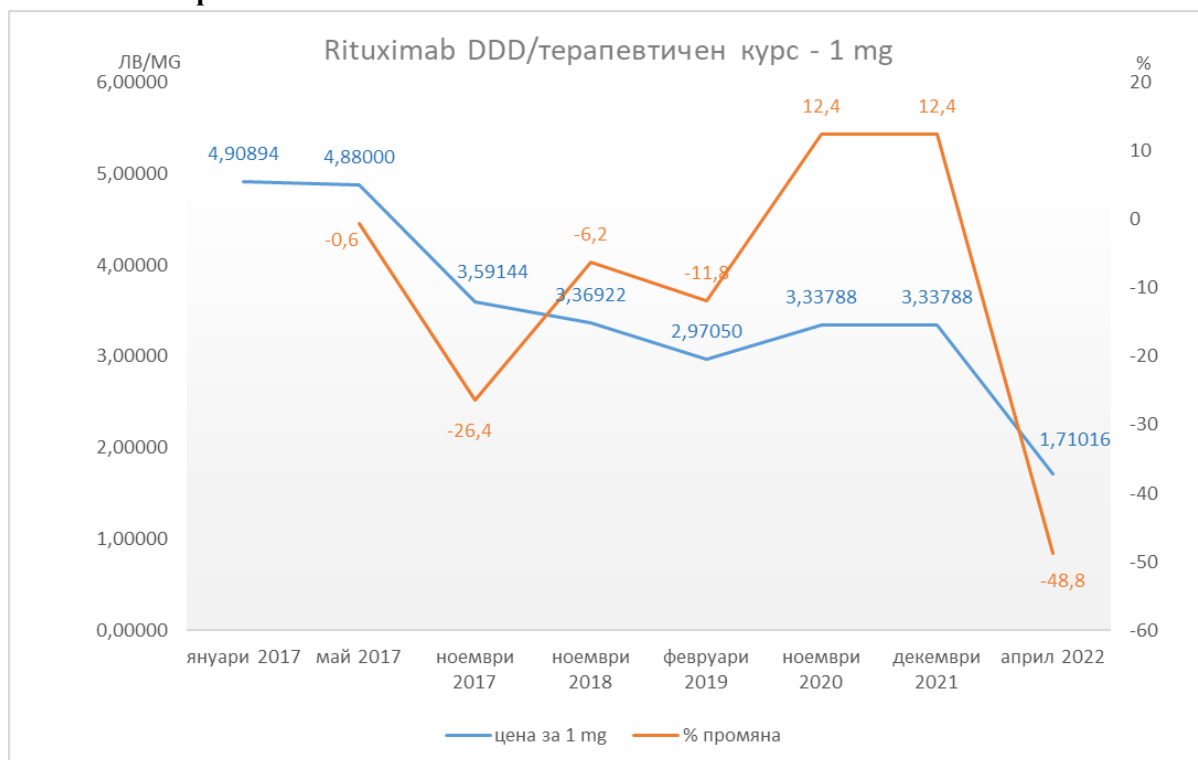
Въпреки това, тази промяна на регистрираната цена не води до промяна в изчислената референтна стойност след включването в ПЛС на биоподобния Rituximab (фиг. 13). Към август 2020 г. изчислената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС е 2,97050 лв./mg Rituximab (на ниво цена на търговец на едро с ДДС), а цената на Mabthera след промяната на регистрираната цена е 3,33788 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС).

Фигура 12 Динамика на утвърдените цени на производител в лв. на ЛП с INN Rituximab в България



Източник: Регистри, НСЦРЛП⁸³

Фигура 13 Промяна на референтната стойност (на ниво търговец на едро с ДДС) на Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС



Източник: Регистри, НСЦРЛП⁸³

Първият биоподобен ЛП – Truxima е включен в ПЛС 8 месеца след разрешаване за употреба, като България е четвъртата държава след Франция, Италия и Словения. В Латвия, Литва, Румъния и Словакия Truxima няма регистрирана цена (табл. 9).

През октомври 2017 г. Truxima е вписана в ПЛС със следните цени на производител: 641,47 лв. за Truxima 100 mg и 1 486,43 лв. за Truxima 500 mg (фиг. 12).

Регистрацията на цената на Truxima, определя намаляване на изчислената референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС с 26,4% (фиг. 13) – от 4,88000 на 3,59144 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС).

Утвърдената цена в България е по-ниска от достъпните цени в другите референтни държави (фиг. 15). Следва да се отбележи, че ЛП Truxima е включен в ПЛС преди влизане в сила на изискването цената на биоподобния ЛП да не е повече от 80% от цената на референтния ЛП. Така при заявяването на цена за България, ЛП трябва да се съобрази само с цената в референтните държави – в случая с цените във Франция, Италия, и Словения, които са средно с 34,5% по-високи от регистрираната в България (фиг. 15). Това може да се обясни единствено с ценовата политика на ПРУ или в референтните държави е налична регистрирана цена, която не е публично достъпна и съответно не може да бъде анализирана в случая.

За периода 2017 – 2020 г. цената е променяна само веднъж - през януари 2019 г. съответно на 485,08 лв. за Truxima 100 mg и 1 393,84 лв. за Truxima 500 mg или намаление с -24% за Truxima 100 mg и -6% за Truxima 500 mg (фиг. 12). Тази промяна на регистрираната цена е свързана и с намаляване на референтната стойност в ПЛС от 3,36922 на 2,97050 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС) или с – 11,8% (фиг. 13).

За същият период най-често цената е променяна в Белгия (2 пъти) с -6% общо, Франция (2 пъти) с -41% общо и Словения (3 пъти) със средно -24%, както следва:

- В Белгия цената на Truxima 100 mg от 803,38 лв. през март 2018 г. е променена на 753,41 лв. през април 2021 г., а цената на Truxima 500 mg от 2 025,83 лв. през декември 2017 г. е променена на 1 899,82 лв. през април 2021 г.

- Във Франция цената на Truxima 100 mg от 928,24 лв. през ноември 2017 г. е променена на 552,31 лв. януари 2020 г., а цената на Truxima 500 mg от 2 320,63 лв. през септември 2017 г. на 1 380,78 лв. през януари 2020 г.

- В Словения цената на Truxima 100 mg от 597,78 лв. през октомври 2018 г. е променена на 552,33 лв. през август 2021 г., а цената на Truxima 100 mg от 2 330,02 лв. през август 2017 г. е променена на 1 380,78 лв. през август 2021 г.

ЛП Truxima е изключен от ПЛС и съответно цената е заличена през октомври 2020 г., като това води до увеличаване на референтната стойност с 12,4%. от 2,97050 на 3,33788 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС) (фиг. 13). Тази промяна не води до повишаване стойността, заплащана от НЗОК, тъй като ЛП за болнична употреба се доставят въз основа на сключен договор след проведено договаряне по реда на ЗОП.

Вторият биоподобен Rituximab – Rixathon е включен в ПЛС в България 16,6 месеца след получаване на разрешение за употреба, като само в Латвия, Литва и Румъния цена е регистрирана след тази в България (табл. 9).

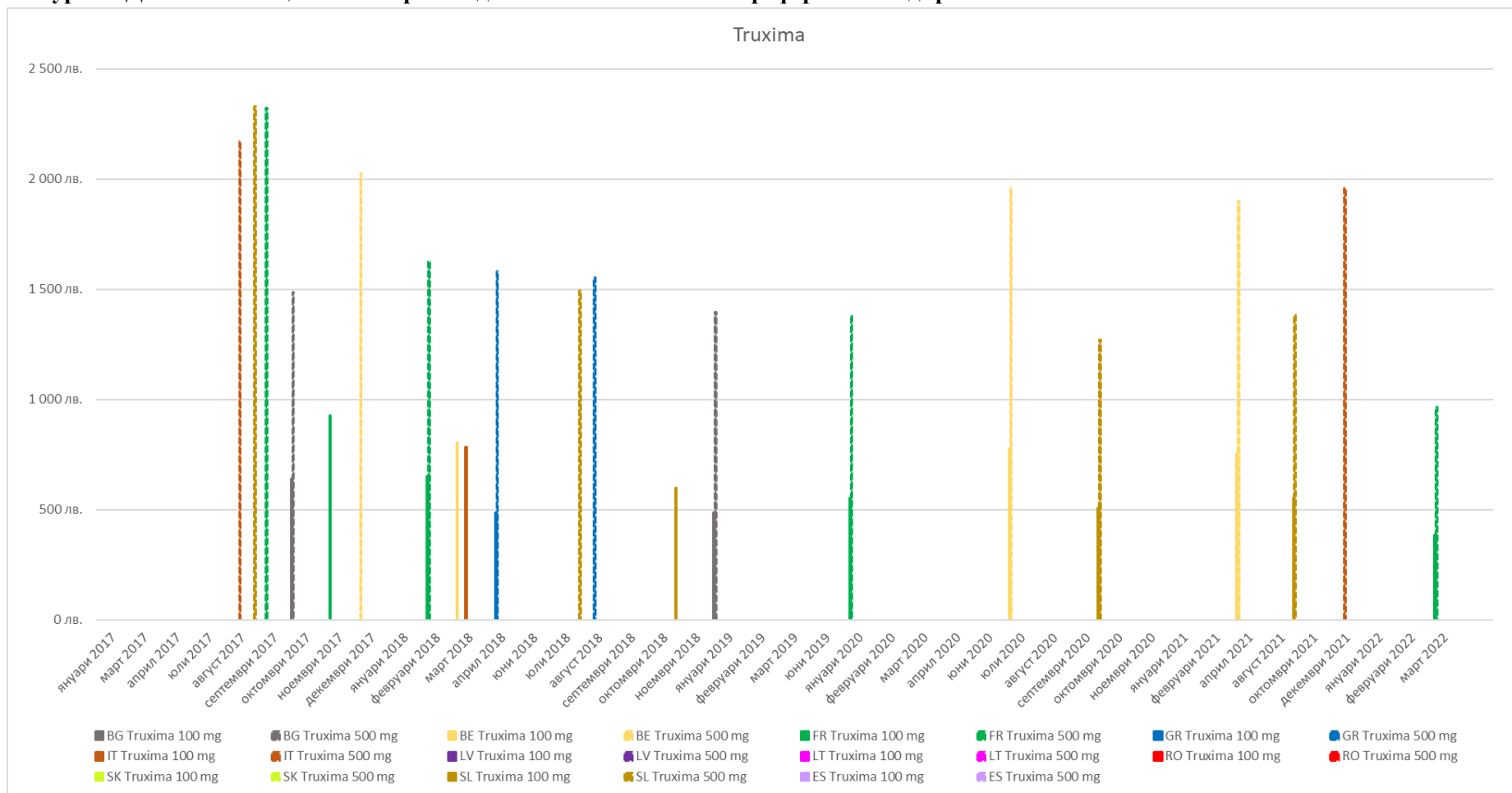
Вписаните в Приложение № 2 на ПЛС цени са съответно 553,89 лв. за Rixathon 100 mg и 1 393,84 лв. Rixathon 500 mg. Утвърдените цени на Rixathon съответстват на най-ниската цена на производител в референтните държави, в случая – Словакия (фиг. 16). Цените също са утвърдени преди влизане в сила на изискването за нормативно определеното съотношение спрямо цената на референтния ЛП.

Въпреки, че цената на производител на Rixathon е с 14% по-ниска спрямо тази на референтния ЛП Mabthera, включването на Rixathon в ПЛС определя намаляване на референтната стойност с допълнителни 6,2% - от 3,59144 на 3,36922 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС) (фиг. 13).

През февруари 2021 г. е одобрено значително увеличение на цената на Rixathon в България, което не съответства на достъпните цени на производител в референтните държави (фиг. 16). Цената на Rixathon 100 mg е 1 083,31 лв. и 2 725,76 лв. за Rixathon 500 mg (фиг. 12). Това не променя референтната стойност, изчислена в Приложение № 2 на ПЛС (фиг. 13).

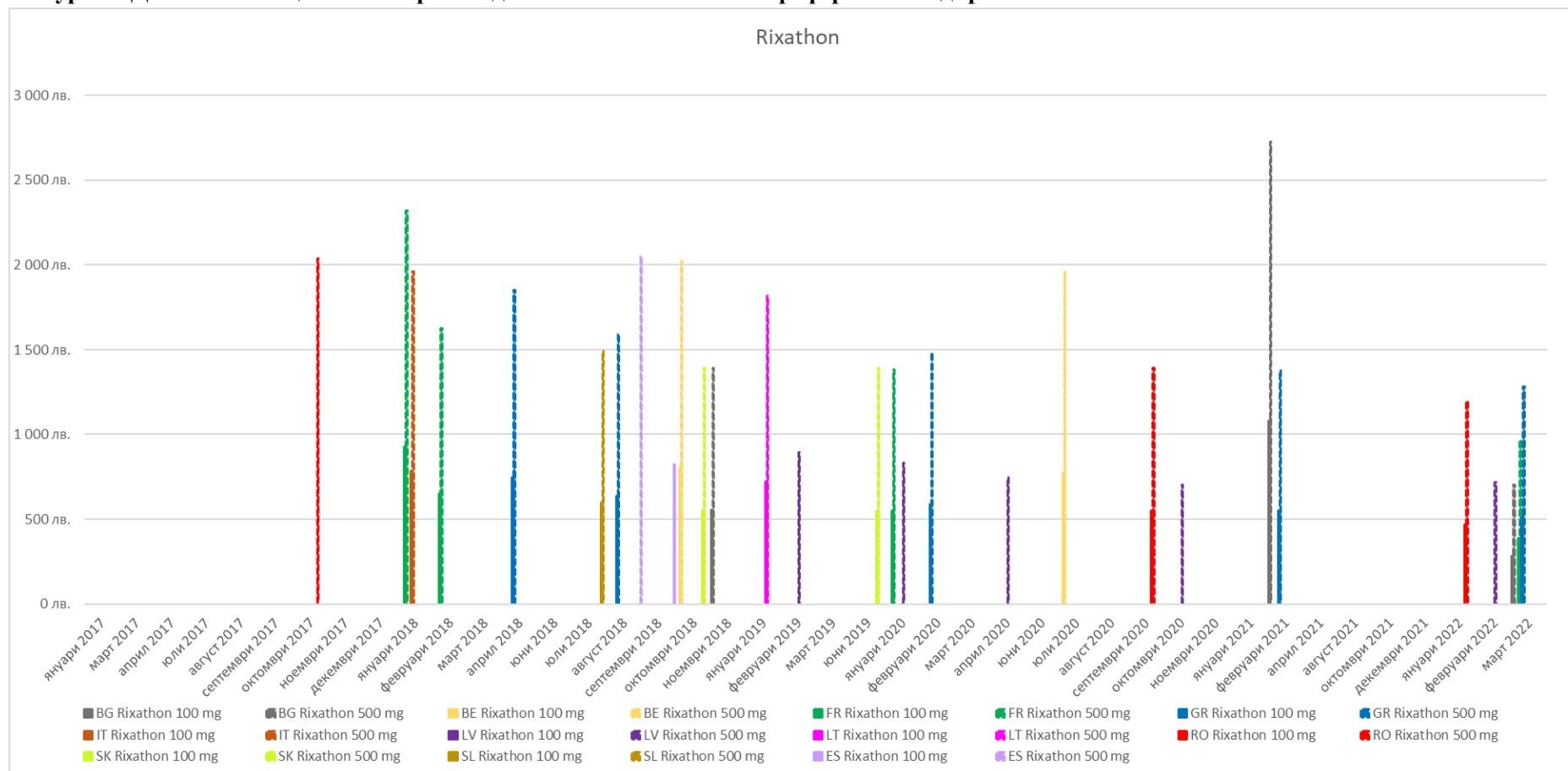
Основно цената на производител на Rixathon е променяна по веднъж след регистрацията в референтните държави с изключение на Гърция - 3 пъти с -26% до края на 2021 г., както следва: за Rixathon 100 mg от 746,17 лв. през април 2018 г. на 548,53 през февруари 2021 г. и за Rixathon 500 mg от 1 852,82 лв. през април 2018 г. на 1 378,63 лв. през февруари 2021 г. (фиг. 16).

Фигура 15 Динамика на цените на производител в лв. на Truxima в референтните държави



BG – България, BE – Белгия, FR – Франция, GR – Гърция, IT – Италия, LV – Латвия, LT – Литва, RO – Румъния, SK – Словакия, SL – Словения, ES – Испания
 Източник: PharmOnline International (POLI) database¹⁰¹

Фигура 16 Динамика на цените на производител в лв. на Rixathon в референтните държави



BG – България, BE – Белгия, FR – Франция, GR – Гърция, IT – Италия, LV – Латвия, LT – Литва, RO – Румъния, SK – Словакия, SL – Словения, ES – Испания

Източник: PharmOnline International (POLI) database¹⁰¹

Включването на биоподобните ЛП с INN Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС определя намаляване на референтната стойност за периода 2017 – 2021 г. с общо с 32%. Изчислената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС е променена от 4,90894 на 3,33788 лв./mg (на ниво цена на търговец на едро с ДДС) (фиг. 13).

Предвид различното време на включване на отделните ЛП в ПЛС промяна в изчислената референтна стойност се наблюдава по-често, тъй като по различно време настъпва периодичното ERP и съответно подаване на декларация от страна на ПРУ относно липсата или не на промяна на цената на производител в референтните държави. Въпреки, че такава декларация за ЛП с INN Rituximab се подава на 24 мес. (с изключение на референтния ЛП), ПРУ следва да ревизират продажните си цени по-често поради вътрешното референтно ценообразуване. Това засяга най-вече ЛП включени в Приложение № 1 на ПЛС, тъй като стойността, която НЗОК заплаща за лекарствена терапия в болнични условия е резултат от проведеното договаряне по реда на ЗОП.

При ЛП със 100% реимбурсация навлизането на биоподобни ЛП води до незабавно намаляване на стойността на лекарствената терапия, заплащана от НЗОК, като за ЛП от Приложение № 2 на ПЛС на практика това намаляване първоначално засяга само референтния продукт преди реално биоподобния ЛП да е наличен в леченото заведение. При ЛП, включени в Приложение № 1 на ПЛС и заплащани частично от НЗОК за домашно лечение, намаляването на референтната стойност може да се окаже само за сметка на пациента, ако ПРУ не поеме за своя сметка разликата в доплащането. Допълнителен проблем се създава, когато след включването на биоподобния ЛП не се стигне до реално пускане на пазара или това пускане отнеме доста време. Така на практика се създава нелоялна конкуренция.

Допълнителен анализ следва да бъде направен за по-дълъг период и след 2021 г. предвид регистрираната значителна промяна в цената на Rixathon през март 2022 г. (фиг. 13) как това повлиява стойността на лекарствената терапия, заплащана от НЗОК и съответно достъпността на пациентите до лекарствена терапия.

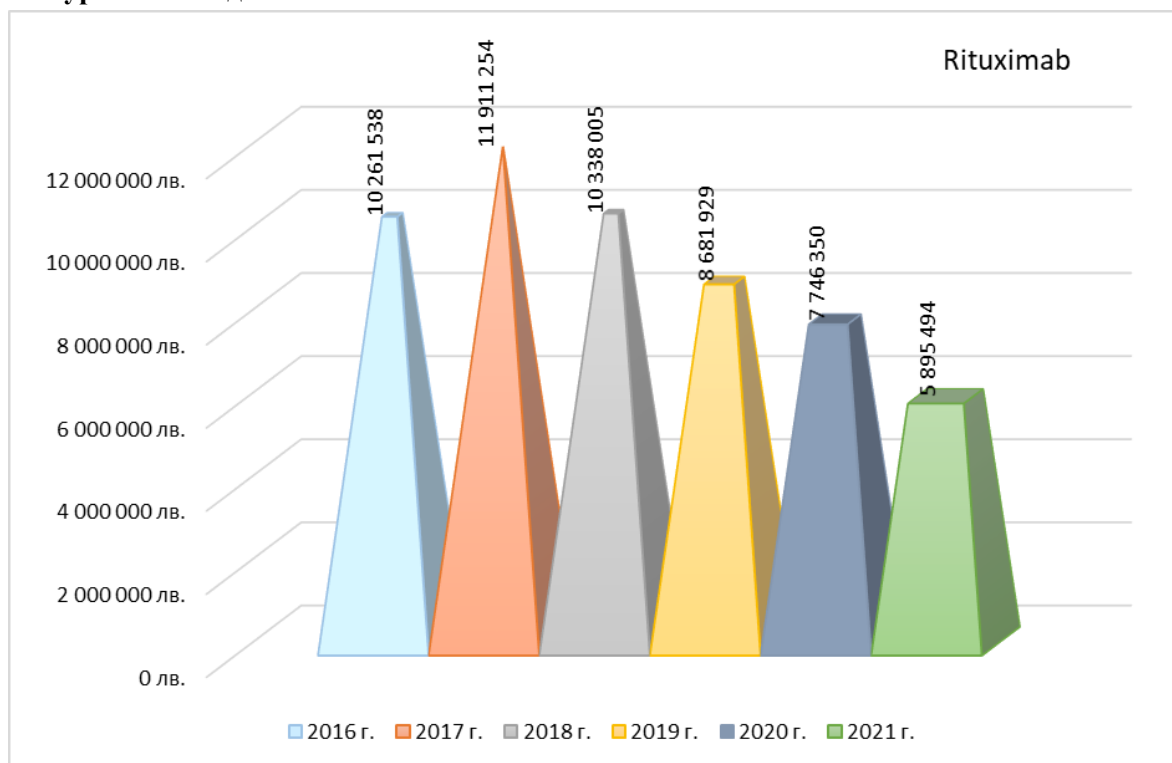
4.4. Анализ на разходите на НЗОК за лекарствена терапия на онкохематологични заболявания след пускането на пазара на биоподобни ЛП

За оценка на ефекта от пускането на пазара на биоподобни ЛП са анализирани разходите на НЗОК за лекарствена терапия за лечение на възрастни пациенти с онкохематологични заболявания (ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ) в съответствие с утвърдената

кратка характеристика на продуктите с INN Rituximab. В настоящият анализ не е коментирана разходната ефективност на използваните терапевтични алтернативи.

Представеният анализ на промяната на регистрираните цени на ЛП с INN Rituximab в България и съответно промяната на референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС предполага и намаляване на разходите на НЗОК за лекарствена терапия с ЛП с INN Rituximab. От фиг. 17 е видно, че заплатената от НЗОК сума за лекарствена терапия с INN Rituximab значително намалява - от 10 261 538 лв. през 2016 г. до 5 895 494 лв. през 2021 г. или с -42,5%.

Фигура 17 Разходи на НЗОК за ЛП с INN Rituximab



За оценка на факторите, които определят това намаление е направен детайлен анализ за отделните заболявания – ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ и за отделните лекарствени алтернативи, използвани за лечение на посочените заболявания. За всяка година е изготвен анализ, включващ общ разход за лекарствена терапия, разходи за ЛП с INN Rituximab, разходи с други ЛП за лечение на посочените заболявания и други разходи, включващи прилаганата в комбинация с имунотерапията химиотерапия, както и ЛП за премедикация и управление на нежеланите лекарствени реакции. Анализът е изготвен на база информация от НЗОК, получена по реда за достъп до обществена информация (Приложение б), както и достъпна на интернет страницата на НЗОК.¹⁰³

Анализирани са разходите за лекарствена терапия за следните ЛП от Приложение № 2 на ПЛС, включени в списъка на НЗОК с ЛП, заплащани извън стойността на извършената медицинска дейност⁸⁵ и осигуряващи основното лечение на разглежданите заболявания (табл. 10):

✓ В Приложение № 2 на ПЛС освен ЛП с INN Rituximab за интравенозно приложение е включен и ЛП с INN Rituximab в лекарствена форма за подкожно приложение.⁹⁰ По отношение на двете лекарствени форми на Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС не е приложено вътрешно референтно ценообразуване при определяне на референтната стойност, заплащана от НЗОК. Лекарствената форма за подкожно приложение на Rituximab се заплаща от НЗОК извън стойността на оказаната медицинска дейност от 2016 г. за лечение на ДБЕКЛ и ФЛ и от 2019 г. за лечение на ХЛЛ.

✓ ЛП с INN Obinutuzumab е показан за лечение на възрастни пациенти с ФЛ, както и на пациенти с нелекувана ХЛЛ и със съпътстващи заболявания.¹⁰⁴ НЗОК заплаща лечението на ХЛЛ с Obinutuzumab от 2018 г., а лечението на ФЛ – от 2019 г.

✓ ЛП с INN Ibrutinib и с INN Venetoclax са показани за лечение на възрастни пациенти с ХЛЛ.^{105, 106} Лечението с ЛП с INN Ibrutinib се заплаща с публични средства от 2017 г., а с Venetoclax – от 2018 г.

Така за лечение на ДБЕКЛ НЗОК заплаща имунотерапия с ЛП с INN Rituximab с или без комбинация с химиотерапия. За лечение на ФЛ е прилагана и др. алтернатива – лечение с Obinutuzumab, докато за ХЛЛ има налични най-много терапевтични алтернативи - Obinutuzumab, Ibrutinib и Venetoclax (табл. 10).

Като се вземе под внимание времето за включване в ПЛС на алтернативните терапии за разглежданите конкретни заболявания, логичният период за оценка на ефекта от навлизането на биподобни ЛП на пазара е 2016-2021 г. (табл. 10). Предвид достъпната от НЗОК информация, такава справка е изготвена за периода 2018-2021 г. Връзка между приложен ЛП и МКБ код на заболяването е въведена от НЗОК при отчитане на извършената дейност по клинични пътеки, клинични процедури и амбулаторни процедури от страна на лечебните заведения за болнична помощ след април 2016 г. Поради тази причина за 2016 и 2017 г. информацията е непълна и не е налична във вид, който отговаря на поставената задача, поради което не е използвана. Въпреки това, предвид прилаганите ЛП за посочените заболявания (ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ) периодът 2018 - 2021 г. е достатъчно дълъг, за да даде обективна представа за причините за намаляването на разходите на НЗОК за Rituximab.

Таблица 10 ЛП, включени в Приложение № 2 на ПЛС и прилагани за лечение на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ

	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
ДБЕКЛ (МКБ код С83.2, С83.3)	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV
	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение
			Truxima	Truxima	Truxima	Rixathon
				Rixathon	Rixathon	
ФЛ (МКБ код С82)	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV
	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение
			Truxima	Truxima	Truxima	Rixathon
				Rixathon	Rixathon	Obinutuzumab
				Obinutuzumab	Obinutuzumab	
ХЛЛ (МКБ код С91.1)	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV	Mabthera IV
		Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib
			Venetoclax	Venetoclax	Venetoclax	Venetoclax
			Obinutuzumab	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение	Rituximab за подкожно приложение
				Truxima	Truxima	Rixathon
				Rixathon	Rixathon	Obinutuzumab
				Obinutuzumab	Obinutuzumab	

При оценка на факторите, определящи разходите за лекарствена терапия, следва да се има предвид, както беше отбелязано, че разглежданите онкохематологични заболявания (ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ) са определени като редки заболявания⁹² и като такива не се наблюдава и не се очаква покачване на заболеваемостта, което определя относително постоянна пациентска популация, имаща нужда от лекарствена терапия.

Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ДБЕКЛ

Оценката на общите разходи за лекарствена терапия на ДБЕКЛ за периода 2018-2021 г. показва намаление с 37% на заплатените от НЗОК средства - от 6 239 391 лв. през 2018 г. на 3 900 953 лв. през 2021 г. (фиг. 18). Относителният дял на използваната в комбинация химиотерапия, както и на ЛП за контрол на нежеланите лекарствени реакции остава относително постоянен – средно 26% от общия разход за лекарствена

терапия – 26,6% през 2018 г. и 25,1% през 2021 г. (фиг. 19). Това определя основно влияние на общите разходите за лекарствена терапия от разходите за Rituximab.

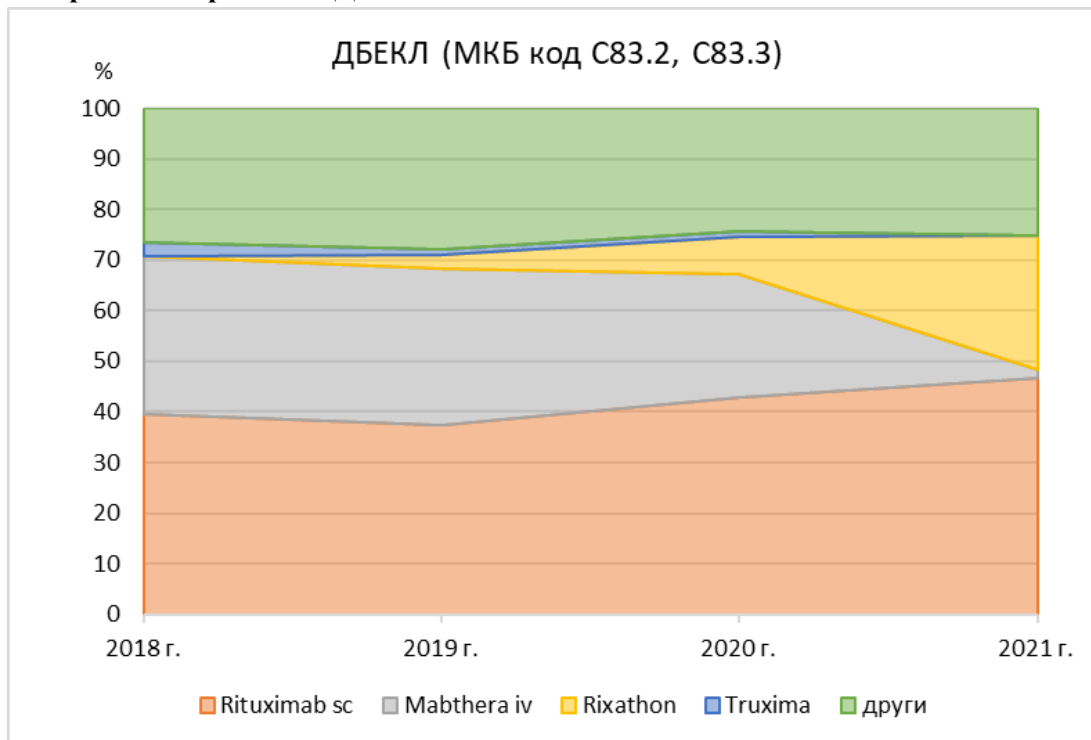
След като основната лекарствена терапия на ДБЕКЛ е имунотерапия на база Rituximab, логично намаляването на референтната стойност, заплащана от НЗОК след пускането на пазара на биоподобните ЛП да доведе и до намаляване на средствата, заплащани от НЗОК. Сравнително постоянно остава и съотношението на лекарствената форма за подкожно приложение на Rituximab спрямо общите разходи за лекарствена терапия - средно 42% (фиг. 19). Леко покачване в относителния дял се наблюдава през 2020-2021 г. (до 47% през 2021 г.), което може да се обясни с предпочитания по-удобен и по-бърз начин на приложение на подкожната форма, съответно изискващ по-малък престой в болница в условията на пандемия. Въпреки това за разглеждания период разходите за Rituximab за подкожно приложение са намалели с 27% (от 2 473 420 през 2018 г. до 1 816 600 през 2021 г.).

По отношение на разходите за лекарствена терапия с Rituximab за интравенозно приложение се наблюдава най-голямо намаление на средствата заплатени от НЗОК – от 2 104 169 лв. през 2018 г. до 1 104 033 лв. през 2021 г. или -48%. Това намаление основно е обусловено от навлизането на биоподобните ЛП, съответно от ERP, както и от вътрешното референтно ценообразуване. Не на последно място значение оказва и задължителното провеждане на болнични търгове за доставка на лекарства, което води до допълнително намаляване на цената на чисто конкурентен принцип при наличието на повече от един ЛП с INN Rituximab. Условията за провеждане на тръжни процедури предопределят и наблюдаваното изместване на референтния ЛП от биоподобните ЛП. За разглеждания 4-год. период НЗОК е заплатила за референтния ЛП с 96% по-малко – от 1 944 746 лв. през 2018 г. до 68 528 лв. през 2021 г. Така през 2018 г. от заплатените от НЗОК разходи за Rituximab за интравенозно приложение 92% са за сметка на референтния ЛП, а през 2021 г. – са само 6% от разходите на НЗОК за Rituximab за интравенозно приложение се дължат на референтния ЛП.

Фигура 18 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ДБЕКЛ



Фигура 19 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ДБЕКЛ



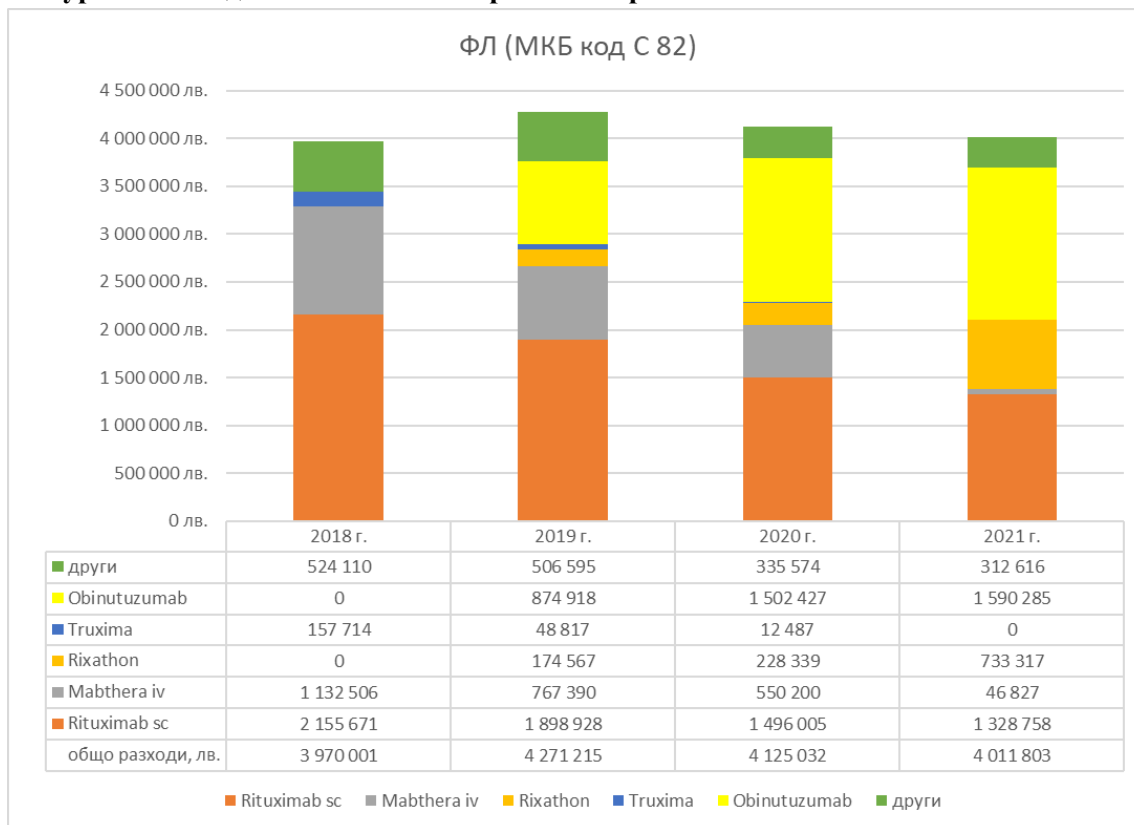
Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ

Анализът на общите разходи за лекарствена терапия на ФЛ показва относителна стабилност, като средният разход за 4-год. период е 4 094 513 лв., съответно покачването 2018 г. спрямо 2021 г. е 1% - от 3 970 001 лв. на 4 011 803 лв. (фиг. 20). По-съществена промяна (+8%) се наблюдава 2018 г. спрямо 2019 г. (3 970 001 лв. на 4 271 215 лв.), когато е включен ЛП с нов INN за лечение на ФЛ (фиг. 20). Същевременно се наблюдава намаляване на относителния дял на използваната в комбинация химиотерапия, както и на ЛП за контрол на нежеланите лекарствени реакции – от 13,2% през 2018 г. на 7,8% през 2021 г. (фиг. 21), което съответно е свързано с намаляване на тези разходи от 524 110 лв. през 2018 г. до 312 616 лв. през 2021 г. или с -40% (фиг. 20).

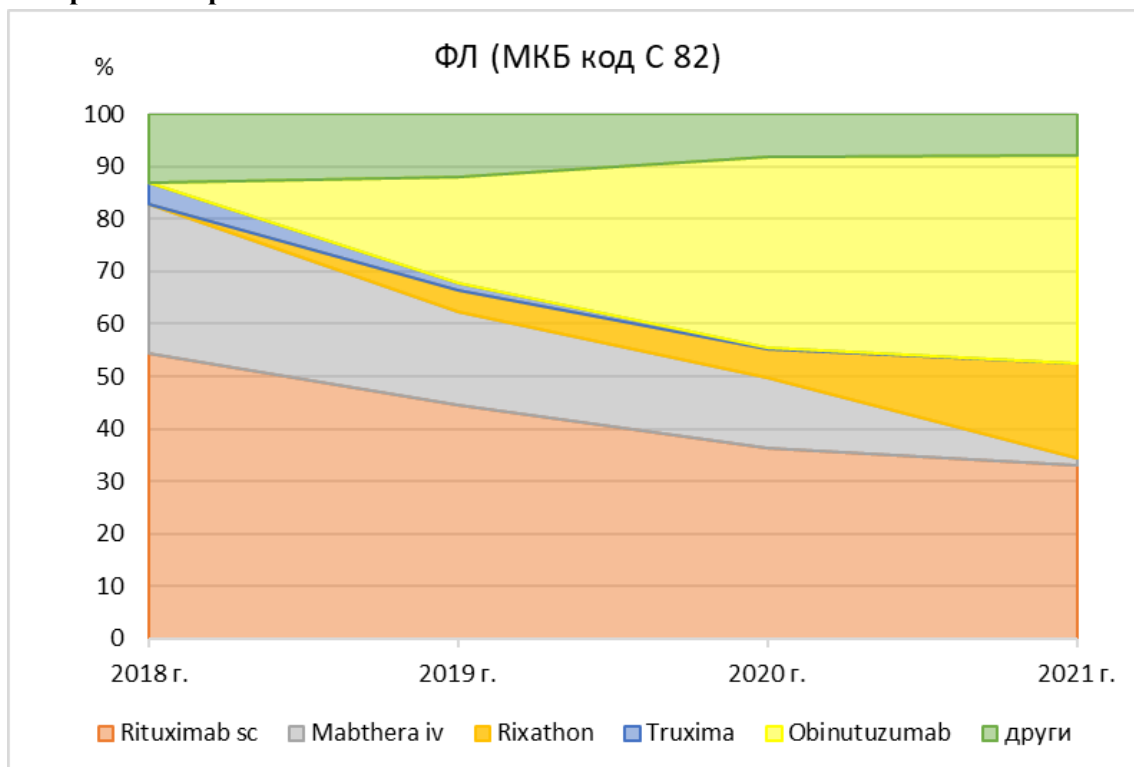
Навлизането на пазара на новият ЛП определя намаляване на употребата на ЛП с INN Rituximab (фиг. 21). През 2018 г. 87% от общите разходи за лекарствена терапия на ФЛ са разходи за INN Rituximab (3 445 891 лв.), като през 2021 г. спадат на 53% (2 108 902 лв.). Наблюдава се намаление не само в стойността на терапията, но и намаление на употребата на ЛП с INN Rituximab. Така разходите за Rituximab за интравенозно приложение са редуцирани с -40% (от 1 290 220 лв. през 2018 г. до 780 144 лв. през 2021 г.), както и разходите за Rituximab за подкожно приложение с -62% (от 2 155 671 лв. през 2018 г. до 1 328 758 лв. през 2021 г.) (фиг. 20). Промяната на стойността на лекарствената терапия с биоподобния ЛП дава възможност за компенсиране на увеличените разходи с новата терапевтична алтернатива.

Аналогично както и при ДБЕКЛ, референтният Rituximab е изместен от биоподобните ЛП с INN Rituximab след проведените обществени поръчки по реда на ЗОП. Разходите за референтния Rituximab са намалели с 96% (от 1 132 506 лв. през 2018 г. до 46 827 лв. през 2021 г.). Ако през 2018 г. разходите за референтния Rituximab са 29% от общите разходи за терапия на ФЛ, то през 2021 г. разходите за референтния Rituximab са само 1% от общите разходи за терапия.

Фигура 20 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ



Фигура 21 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ФЛ



Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ХЛЛ

За пациентите с ХЛЛ съществуват най-много терапевтични алтернативи за лекарствена терапия, което съответно оказва съществено влияние върху разходите за лекарствена терапия на НЗОК. Разходите за Obinutuzumab, Ibrutinib и Venetoclax съставляват между 61% за 2018 г. и 96% за 2021 г. от общите разходи за лекарствена терапия на ХЛЛ (фиг. 23). Това съответно определя увеличаване на общите разходи повече от 3,5 пъти за разглеждания 4-год. период – от 7 809 656 лв. през 2018 г. на 25 096 427 лв. през 2021 г. (фиг. 22).

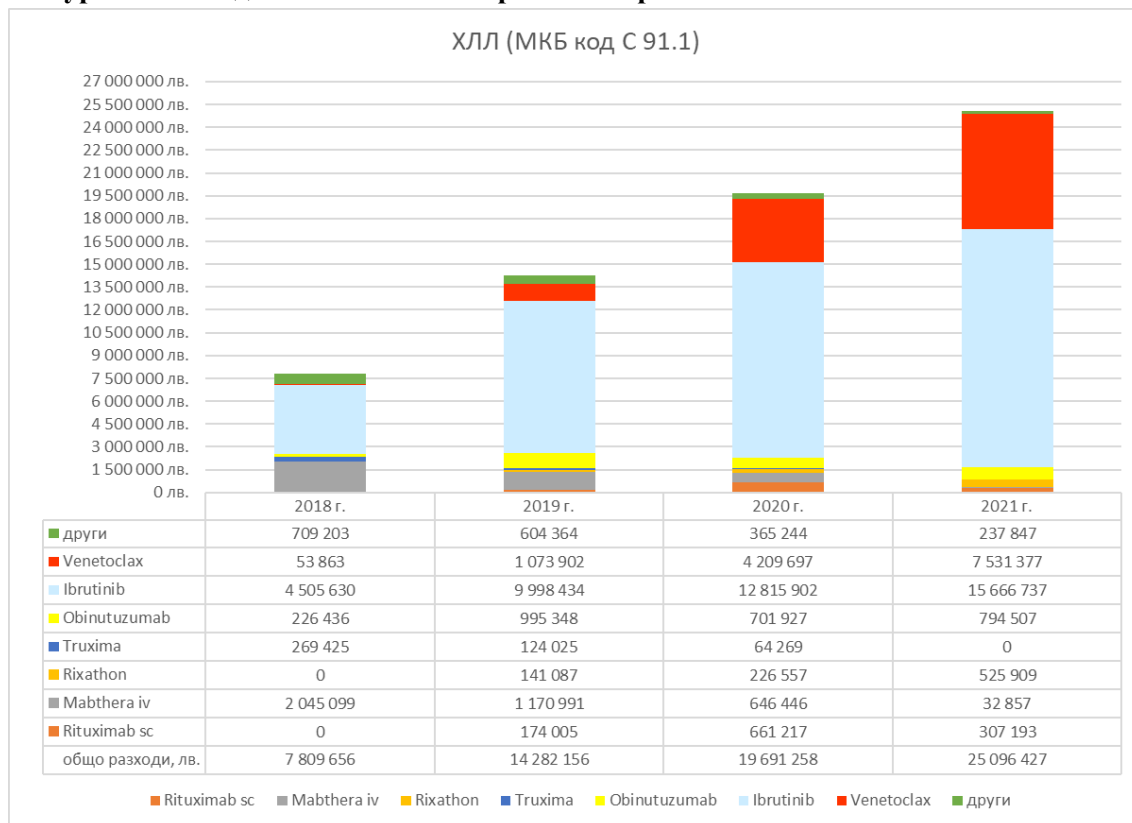
Наблюдава се намаляване на относителния дял на използваната в комбинация химиотерапия, както и на ЛП за контрол на нежеланите лекарствени реакции – от 9% през 2018 г. на 0,9% през 2021 г., което е свързано и с намаляване на разходите за тези лекарства от 709 203 лв. през 2018 г. на 237 847 лв. през 2021 г. или -66%.

Включването на нови терапевтични алтернативи съответно намалява използването на ЛП с INN Rituximab съответно разходите за лекарствена терапия с Rituximab (независимо от прилаганата лекарствена форма). Относителният дял на разходите за лекарствена терапия с Rituximab (независимо от прилаганата лекарствена форма) от общия разход за лекарствена терапия намаляват от 30% през 2018 г. до 3% от общите разходи през 2021 г. (фиг. 23). Така разходите за ЛП с INN Rituximab от 2 314 524 лв. през 2018 г. намаляват на 865 959 лв. през 2021 г. или -63%.

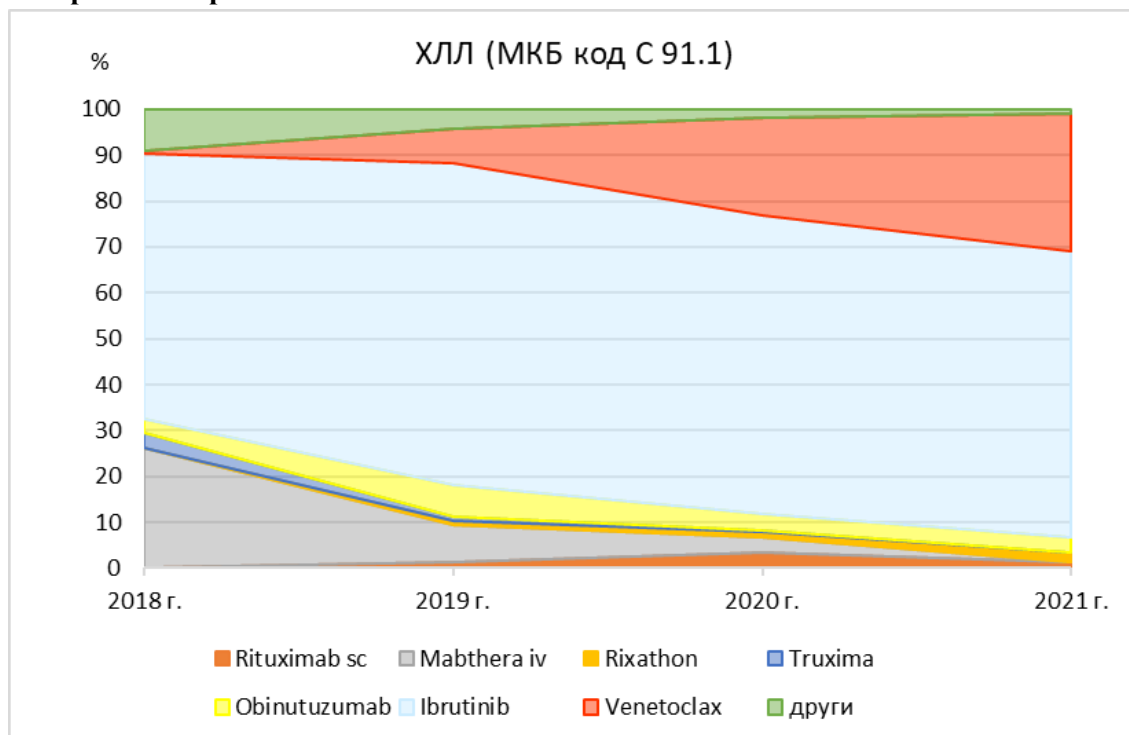
Включването на биподобните ЛП в ПЛС определя допълнително намаляване на разходите за прилагания Rituximab за интравенозно приложение – от 2 314 524 лв. през 2018 г. до 558 767 лв. през 2021 г. или -76% (фиг. 22), което определя и намаляване на относителния дял спрямо общите разходи от 29,6% през 2018 г. на 2,2 % през 2021 г. В този случай промяната на стойността на лекарствената терапия с биподобния ЛП не дава възможност за компенсиране на увеличените разходи за лекарствена терапия с новите терапевтични алтернативи.

Отново биподобният Rituximab заменя референтния ЛП след проведените тръжни процедури по ЗОП. Относителният дял на разходите за лекарствена терапия с референтния Rituximab (Mabthera iv) са намалели от 2 045 099 лв. през 2018 г. на 32 857 лв. през 2021 г. и съответно относителният дял на тези разходи от общите разходи за лекарствена терапия на ХЛЛ са 26% през 2018 г. и стигат до 0,1% през 2021 г.

Фигура 22 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ХЛЛ

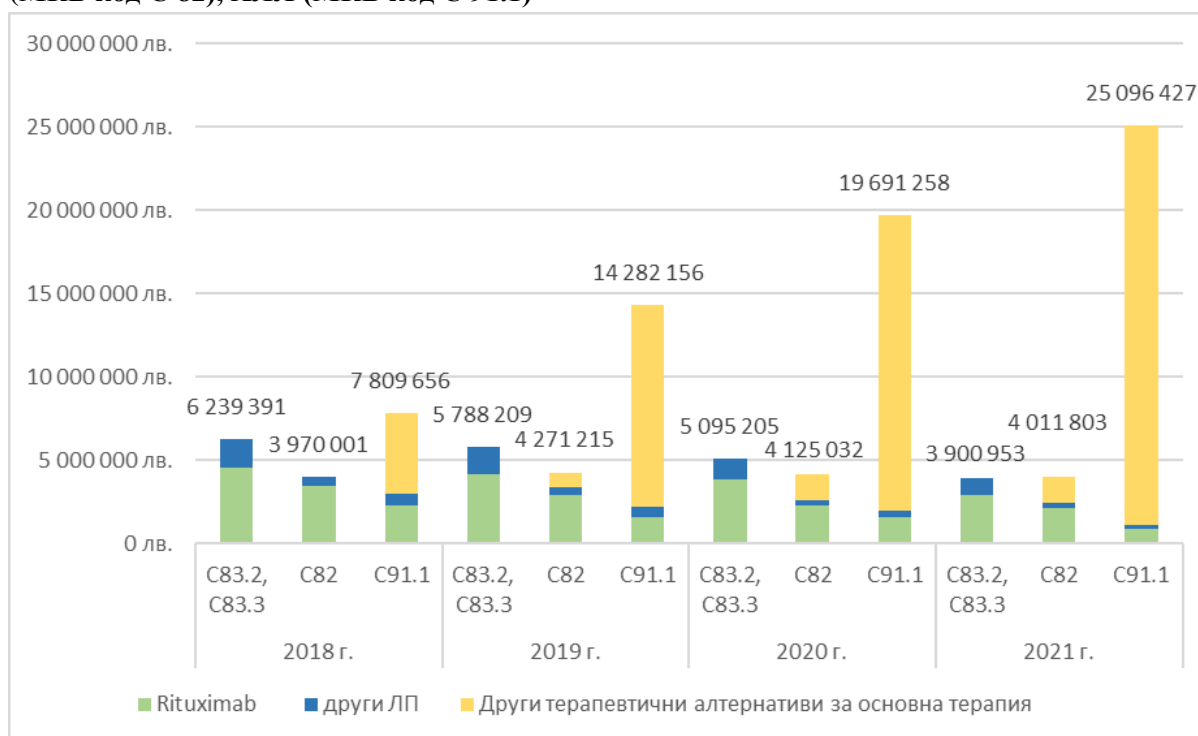


Фигура 23 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ХЛЛ



Накрая може да се обобщи, че резултатите от представените анализи на разходите за лекарствена терапия на онкохематологичните заболявания, заплатени от НЗОК, ясно показват тенденция на намаляване на разходите за лекарствена терапия с Rituximab вследствие от пускане на пазара на биоподобни ЛП с INN Rituximab (фиг. 24). Освободените ресурси от намалената стойност на лекарствената терапия с ЛП с INN Rituximab компенсират донякъде по-високите разходи за терапия с новите терапевтични алтернативи. Пускането на пазара на ЛП с нови INN определя намаляване на употребата на имунотерапията с Rituximab (фиг. 24). Закупуването на ЛП за болнична употреба чрез провеждането на обществени поръчки по реда на ЗОП определя изместване от пазара на референтния ЛП от биоподобните ЛП.

Фигура 24 Разходи за лекарствена терапия в лв. на ДБЕКЛ (МКБ код С83.2, С83.3), ФЛ (МКБ код С 82), ХЛЛ (МКБ код С 91.1)



Заб. „други ЛП“ включва използваната в комбинация химиотерапия, както и на ЛП за контрол на нежеланите лекарствени реакции

Допълнителен анализ би следвало да се направи доколко това намаление на разходите за лекарствена терапия е устойчиво в дългосрочен план, като се има предвид, че въпреки настоящите по-високи разходи за новите терапевтични алтернативи дългосрочно могат да доведат също да спестяване на здравни и социални ресурси чрез предоставянето на допълнителни здравни ползи, свързани с подобряване на качеството на живот и не само. За целта е необходимо да бъде проведен комплексен анализ с оценка не само на разходите за терапия, но и на здравните ползи от използваните терапевтични

алтернативи. Такъв анализ може да бъде направен и за терапевтични показания, особено за такива при които се наблюдава увеличаване на заболяемостта.

4.5. Анализ на пазарния дял на биоподобните ЛП

За периода 2018 – 2021 г. е анализиран пазарният дял на биоподобните ЛП и съответно времето за достигането му. Представените анализи ясно определят факторите, от които зависи пазарния дял на биоподобните ЛП, прилагани в болнични условия.

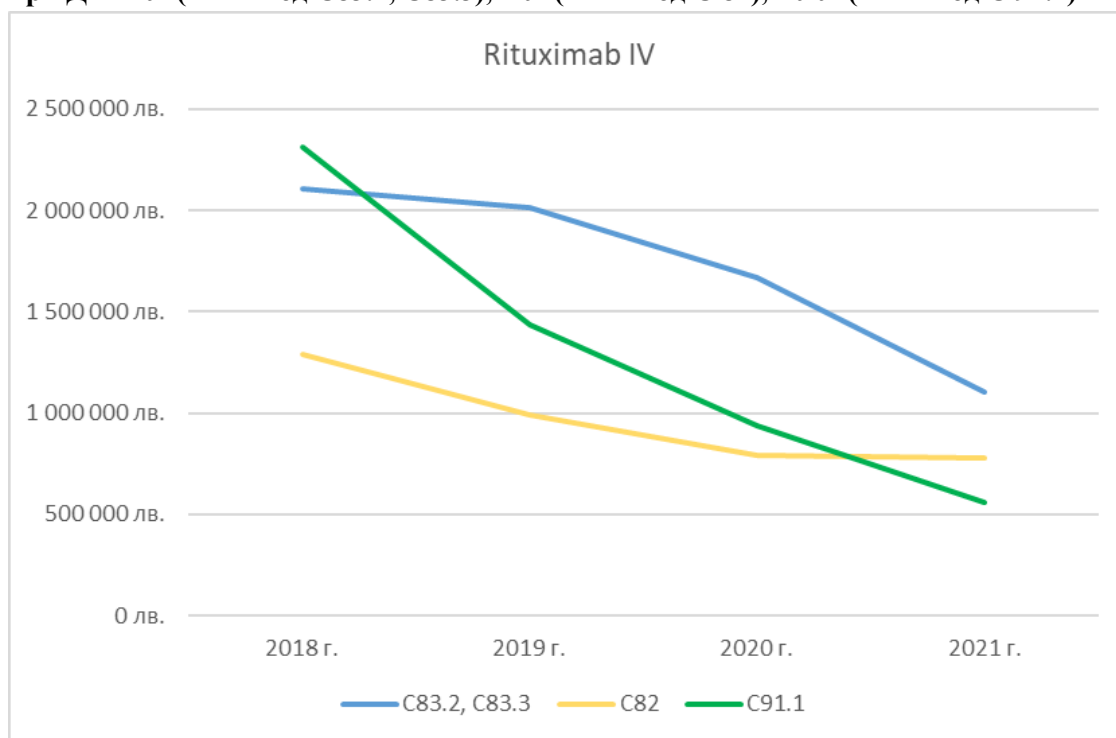
За ефективна реимбурсация се говори тогава, когато за даден ЛП вече са изпълнени всички условия, които определят наличието му в съответната аптека (независимо от открит или закрит тип). Когато става въпрос за болнични ЛП, то стана ясно, че е необходимо предварително провеждане на тръжна процедура за определяне на ЛП, който ще бъде доставян в конкретното лечебно заведение. Именно времето необходимо за тази тръжна процедура определя кога съответният биоподобен ЛП ще бъде наличен в лечебното заведение след включването му в Приложение № 2 на ПЛС и съответно в списъка на НЗОК с ЛП, заплащани извън стойността на оказаната медицинска дейност и пациентите ще имат достъп до лекарствена терапия с него.

От друга страна провеждането на тръжни процедури и съответно изхода от тях директно предопределя пазарния дял на ЛП. Провеждането на централизиран електронен търг и в последствие болнични търгове съответно определят доставката само на един ЛП, което логично предопределя пазарният дял на спечелилия ЛП да е гарантиран за срока на действие на сключения договор.

Върху пазарния дял влияние оказва и наличието на други терапевтични алтернативи, прилагани за лечение на същите заболявания. Навлизането на пазара на новите терапевтични алтернативи определят по-малкия брой пациенти, които биха се възползвали от прилаганата до сега терапия, в случай на относително постоянна пациентска популация, каквито са разгледаните онкохематологични заболявания.

Така представените анализи ясно показват намаляване на разходите за лекарствена терапия с Rituximab за интравенозно приложение (фиг. 25). Допълнителен анализ за оценка доколко това намаление се дължи основно на намаляване на стойността на лекарствената терапия, поради промяна на референтната цена, заплащана от НЗОК след пускане на пазара на биоподобните ЛП е необходим. Логично е да се проследи броя на пациентите, получили лекарствена терапия с Rituximab за интравенозно приложение и съответно да се определи пазарният дял на отделните ЛП.

Фигура 25 Разход за лекарствена терапия в лв. с Rituximab за интравенозно приложение при ДБЕКЛ (МКБ код С83.2, С83.3), ФЛ (МКБ код С 82), ХЛЛ (МКБ код С 91.1)



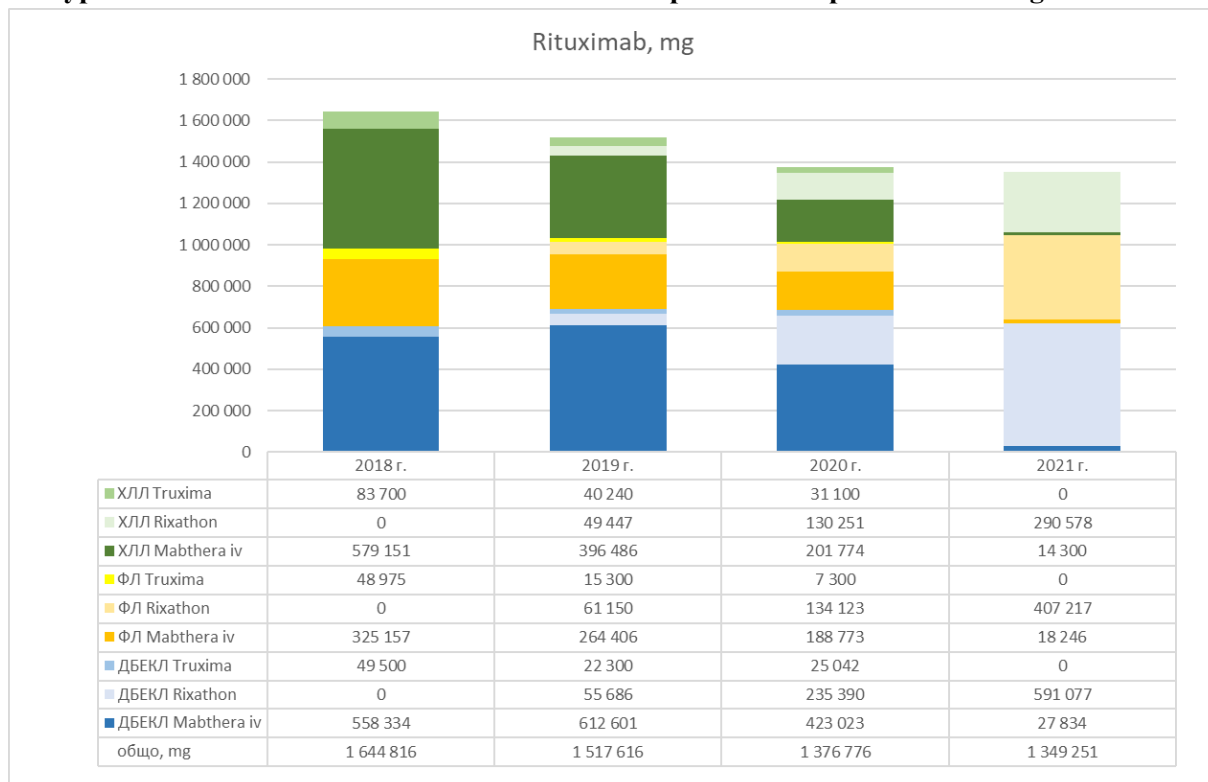
В справките на НЗОК се съдържа информация единствено за броя здравноосигурени лица, броени за отчетния период, който брой не отговаря на индивидуалния брой пациенти на терапия. Също така НЗОК не предоставя информация за броя пациенти на първа или последваща линия на лечение, както и колко от тях са на индукционно или поддържащо лечение съответно. Това затруднява коректното определяне на ново диагностицираните пациенти, имащи необходимост от лекарствена терапия, както и на пазарния дял на отделните терапевтични алтернативи.

Въз основа на наличната информация от НЗОК е изготвен допълнителен анализ, показващ заплатеното количество Rituximab в mg. При интерпретация на получените резултати следва да се има предвид, че Rituximab за интравенозно приложение се дозира като mg/m^2 телесна повърхност⁹⁰, т.е. увеличението или намалението на приложеното количество ЛП не е непременно свързано с промяна на броя на лекуваните пациенти.

Въпреки направените допускания, резултатите от анализа показват тенденция на намаляване на приложеното количество Rituximab на годишна база – от 1 644 816 mg през 2018 г. до 1 349 251 mg през 2021 г. или -18% (фиг. 26). Значително намаляване на използваното количество Rituximab се наблюдава при ХЛЛ – от 662 851 mg през 2018 г. до 304 878 mg през 2021 г. (-54%), което може да бъде обяснено с пускането на пазара на нови терапевтични алтернативи. Съответно при ДБЕКЛ, където Rituximab е стандарт на

лечение, не се наблюдава такава тенденция. Заплатените от НЗОК общо mg Rituximab, използван за лечение на ДБЕКЛ през 2018 г. са 607 834 mg и 618 911 mg през 2021 г., като отчетената промяна от 2% не може да се счита за сигнификантна.

Фигура 26 Отчетено количество Rituximab за интравенозно приложение в mg



Определените количества приложен Rituximab са използвани за определяне на средната цена за mg, заплатена от НЗОК и съответно как се отнася спрямо определената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС (табл. 11).

Таблица 11 Изчислена средна цена за mg Rituximab за интравенозно приложение, заплатена от НЗОК

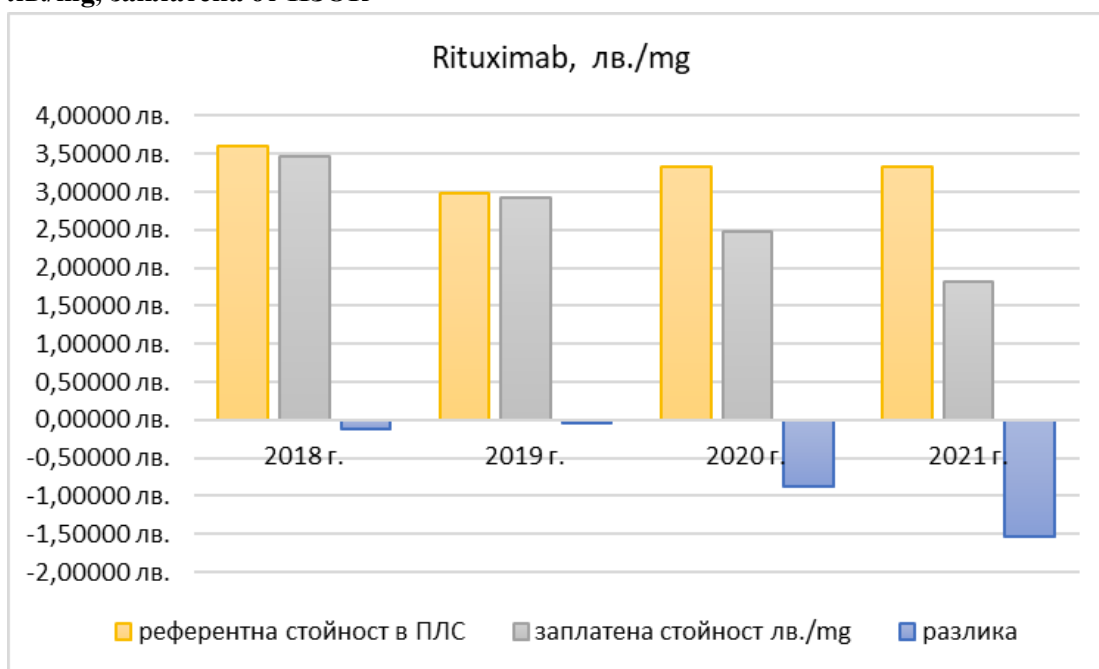
	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Отчетени mg Rituximab за интравенозно приложение	1 644 816	1 517 616	1 376 776	1 349 251
Отчетени разходи на НЗОК, лв.	5 708 913	4 440 665	3 399 301	2 442 944
Заплатена стойност лв./mg	3,47085	2,92608	2,46903	1,81059

Направеният анализ показва тенденция за намаляване на реалната стойност за mg, заплатена от НЗОК за периода 2018 – 2021 г. с -48% (от 3,47085 лв./mg през 2018 г. на 1,81059 лв./mg през 2021 г.) (табл. 11). Това донякъде е обусловено от промяната на референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС, която е максималната стойност, която

може да заплати НЗОК, предвид включването на нов биоподобен ЛП, както и прилагането на ERP.

Допълнително понижението е резултат и от проведените тържни процедури от ЦОПСЗ и в следствие на ниво болница. Така реалната цена за mg Rituximab е значително под нивото на референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС. От -3,4% през 2018 г. (заплатена стойност 3,47085 лв./mg спрямо референтна стойност от ПЛС 3,59144 лв./mg) разликата достига до -45,8% през 2021 г. (заплатена стойност 1,81059 лв./mg спрямо референтна стойност от ПЛС 3,33788 лв./mg) (фиг. 27).

Фигура 27 Съотношение референтна цена в Приложение № 2 на ПЛС и изчислена стойност лв./mg, заплатена от НЗОК



Това на практика, заедно с прилагания критерий за класиране на провежданите тържни процедури – предложена най-ниска цена, предопределя пазарния дял на ЛП, спечелил търга. Видно е, че на 4-тата год. след пускане на пазара биоподобните ЛП почти напълно са изместили референтния ЛП и при трите разглеждани заболявания (фиг. 26). През 2018 г. съотношението приложен Rituximab в mg е 89:11% за референтния към биоподобните ЛП, докато през 2021 г. това съотношение е 4:96%.

От наличните данни не може да се проследи дали отчетените количества от референтния ЛП са приложени на пациенти, които вече са на терапия или се налага замяна на прилагания биологичен ЛП (референтен с биоподобен или един биоподобен с

друг биоподобен ЛП) при тези пациенти след приключването на съответните тържни процедури, което е от значение за проследяване на безопасността.

Следва да се прецени доколко понижаването на стойността на лекарствената терапия чрез провеждането на няколко последователни обществени поръчки по реда на ЗОП води до устойчивост на системата на лекарствоснабдяването.

Провеждането на рамково договаряне от страна на ЦОПСЗ и най-вече критерия за сключване на рамкови споразумения, ограничава последващото участие на всички доставчици на следващите тържни процедури, провеждани от лечебните заведения. Това в случай на подписано рамково споразумение, само с един доставчик и възникнала от негова страна невъзможност за осигуряване на нуждите на страната от конкретния ЛП води до директно ограничаване достъпа на пациентите до терапия.

Последващото задължителното провеждане на тържни процедури за доставка на лекарства от болничните заведения с публична собственост и най-вече условията за провеждане и класиране на участниците въз основа на критерий най-ниска предложена цена, определя възможността за създаване отново на монополно положение, въпреки че на пазара са налични повече от един ЛП със същия INN. За създаването на монополно положение допълнително допринася и въведеното през 2021 г. изискване, касаещо всички ЛП, прилагани в болничната медицинска помощ, които се заплащат от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги, НЗОК да заплаща най-ниската стойност от всички договорени стойности в рамковите споразумения, сключени от министъра на здравеопазването в качеството му на ЦОПСЗ, и стойността, на която ЛП е доставен на изпълнителите на болнична медицинска помощ, независимо дали те са възложители по ЗОП.⁵³

Въпреки, че по този начин се избягват наблюдаваните преди големи различия в цените на закупуването от отделните лечебни заведения ЛП, на практика за ЛП, включени в Приложение № 2 на ПЛС и заплащани от НЗОК за болнично лечение се създават различни условия за пускане на пазара спрямо ЛП, включени в Приложение № 1 на ПЛС и заплащани от НЗОК за домашно лечение. Допълнително на медицинските специалисти се ограничава възможността за избор на терапевтична алтернатива, каквато съществува за ЛП, включени в Приложение № 1 на ПЛС. Така се създава предпоставка за ограничаване достъпа на пациентите до терапия, особено ако не съществува друга лекарствена алтернатива, което в някои случаи може да доведе до непосредната медицинска нужда и свързаните с това по-високи здравни и социални разходи в дългосрочен план.

4.6. Оценка на влиянието на нормативните изисквания върху достъпа до пазара на биоподобни ЛП

Както вече беше коментирано достъпността до пазара на дадена лекарствена терапия следва да се разглежда комплексно като осигуряване на физическа наличност от ЛП на достъпна справедлива цена, отговаряща на възможностите на националната здравна система и на нуждите на населението. От тази гледна точка за оценка доколко регулаторните изисквания гарантират достъпа до пазара на дадена лекарствена терапия и на каква цена е изготвен SWOT анализ, въз основа на резултатите от проведените анализи (табл. 12). Идентифицираните слаби страни и заплахи определят въпросите, на които следва да се обърне внимание и да се потърси начин за оптимизиране, така че да се постигне баланс между всички участници на пазара – пациенти, здравни власти и платци, медицински специалисти и производители и притежатели на разрешението за употреба на лекарствените продукти.

В голямата си част направените заключения са валидни не само за България, но и за референтните държави, имащи сходна регулация.

Таблица 12 SWOT анализ на нормативните изисквания регулиращи пускането на пазара на биоподобни ЛП

Силни страни	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> ✓ използването на ERP, както и вътрешно ценово рефериране е относително опростен и лесен за приложение метод за контролиране на цените на ЛП, заплащани с публични средства; ✓ включване на ЛП в ПЛС без оценка на клинични и фармако-икономически показатели ускорява процеса; ✓ кратък срок за включване в списъка на НЗОК; ✓ бърза ефективна реимбурсация за ЛП за домашно лечение; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ определяне на цена на база ERP, води до механично пренасяне на цени без реална оценка на влиянието на обема на лекарствения пазар; ✓ определянето на най-ниска цена не винаги означава спестяване в системата на здравеопазване в дългосрочен план; ✓ прилагането на последователни тръжни процедури за болничните ЛП води до забавяне на ефективната реимбурсация; ✓ ограничаване на възможностите за предписване от страна на медицинските специалисти не по медицински показания на ЛП за болнична употреба;
Възможности	Заплахи
<ul style="list-style-type: none"> ✓ намаляване на публичните разходи за лекарствена терапия; ✓ освобождаване на средства за иновативни терапии; ✓ постигане на баланс между потребностите и възможностите на различните участници на пазара; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ строгата ценова регулация може да доведе до отказ или забавено пускане на нови за дадения пазар ЛП в държавите с ниски цени; ✓ изтегляне на ЛП от пазара; ✓ ограничаване на доставяните ЛП в лечебните заведения, може да доведе до невъзможност за осигуряване на необходимите количества ЛП, поради недостиг или временна липса и съответно до прекъсване на лечението;

5. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

5.1. Изводи

Формулираните основни изводи са въз основа на направените проучвания и проведени анализи. С оглед на поставените изследователски задачи и подзадачи те могат да бъдат разделени в следните основни групи:

- изводи, произтичащи от анализа на законодателната рамка на процеса на пускане на пазара в България и в референтните държави;
- изводи, свързани с прегледа на пазара на биоподобните ЛП в ЕС и в България;
- изводи, произтичащи от анализа на реалните данни от НЗОК върху разходите за лекарствена терапия на онкохематологични заболявания, след пускането на пазара на биоподобни ЛП;
- изводи, произтичащи от оценката на влиянието на нормативните изисквания върху достъпа до пазара на биоподобни ЛП.

1) Прегледът на нормативните изисквания, касаещи ценообразуването, реимбурсирането в България показва добре установен и регулиран процес, който осигурява:

✓ Своевременно пускане на пазара на биоподобните ЛП чрез съкратена процедура за включване в ПЛС (30 дни) при наличие на валидно разрешение за употреба и когато ЛП със същото INN, лекарствена форма и концентрация на активното вещество, вече са включени в съответната част на ПЛС, както и чрез възможност за ефективна реимбурсация веднага след включване в ПЛС (актуализация на списъка на НЗОК 2 пъти месечно).

✓ Намаляване на стойността на лекарствената терапия чрез прилагане на всички административни механизми, гарантиращи намаляване на цените на ЛП, отпускани по лекарско предписание, и прилагани в повечето от референтните държави като:

- използване на външно референтно ценообразуване (приложимо в 6/10 държави – Словения, Испания, Латвия, Румъния, Гърция, Словакия);
- използване на средна референтна кошница (приложимо в 2/10 държави – Латвия, Румъния);
- рефериране към най-ниска цена на производител (приложимо в 2/10 държави – Румъния, Словения);

- съществуване на нормативно определено съотношение между цената на производител на биоподобния и референтния ЛП (приложимо в 8/10 държави – Белгия, Франция, Италия, Литва, Румъния, Словакия, Словения, Испания);

- периодична проверка на цената на производител след първоначалната регистрация (приложимо в 6/10 държави – Словения, Испания, Латвия, Румъния, Гърция, Словакия) и

- използване на вътрешно ценово рефериране (приложимо в 6/10 държави – Белгия, Латвия, Литва, Словакия, Испания, Гърция).

✓ Използването на по-голям брой държави за референция едновременно с изискването за най-ниска цена на производител и прилагането на вътрешно референтно ценообразуване потенциално води до възможност за по-ниски цени, а от там и за по-големи спестявания на публични средства.

Най-често промяната на цената в България е заради настъпила такава в Гърция и Словакия. Това са държавите, които имат най-голяма референтна кошница и при ERP се реферират към средно-аритметичното от 3-те най-ниски цени на производител.

2) Прегледът на пазара на биоподобни ЛП в ЕС и в България показва, че разрешаването за употреба е строго регулиран и унифициран процес за територията на ЕС, като достъпът на пациентите до терапия е пряко свързан с процесите на ценообразуване и реимбурсиране, доставка, предписване и отпускане на ЛП:

✓ Разрешенията за употреба по централизирана процедура в ЕС биоподобни ЛП принадлежат към 10 фармакотерапевтични групи. Най-много разрешени продукти има в групата на антинеопластичните агенти (19 ЛП, принадлежащи към 3 INN). Само 52% от разрешенията за употреба биоподобни ЛП от тази група са пуснати на пазара в България.

✓ Времето от разрешаването за употреба до включването в ПЛС варира в доста широки граници, като стартирането на съответните процедури зависи изцяло от притежателя на разрешението за употреба.

Средното време от разрешаването за употреба до включването в ПЛС в България варира от 2,6 до 27,9 месеца за отделните биоподобни ЛП с различни INN.

Това се отнася не само за българския пазар. Така цена на първият биоподобен Rituximab – Truxima е регистрирана между 4,6 и 12,6 месеца след разрешаването за употреба, като на някои пазари от референтните за България държави все още няма такава (установена е регистрирана цена в 5/10 референтни държави). За втория биоподобен Rituximab – Rixathon, въпреки че е разрешен за употреба само 4 месеца по-късно това време достига до 29,5 мес., но е установена цена във всички референтни държави.

✓ Цената на биоподобните ЛП в референтните държави оказва влияние върху българския пазар, както чрез принципа на ERP, така и чрез вътрешното ценово рефериране.

Наблюдава се незабавно намаляване на стойността на лекарствената терапия, заплащана от НЗОК при ЛП със 100% реимбурсация след включването на биоподобни ЛП в ПЛС, чрез намаляване на изчислената референтна стойност в ПЛС при вътрешното референтно ценообразуване.

В разгледания случай включването на първия биоподобен ЛП с INN Rituximab води до намаляване на референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС с -26,4% (от 4,88000 лв./mg на 3,59144 лв./mg), а на втория – с допълнителни -6% (до 3,36922 лв./mg).

✓ Прилагането на периодично рефериране към цената на производител в референтните държави съобразно времето за регистриране на цена при наличието на повече от един ЛП със същото INN води до по-честа промяна на референтната стойност в ПЛС от нормативно определения срок от 24 месеца и до евентуална промяна на продажните цени от страна на всички ПРУ.

За периода 2017 – 2020 г. референтната стойност, вписана в Приложение № 2 на ПЛС на ЛП с INN Rituximab за интравенозно приложение е променяна 5 пъти.

В някои случаи такава промяна, наложена по административен път, може да се окаже неприемлива и до доведе до изтегляне на продукта от пазара.

3) Оценката на пускането на пазара на биоподобните ЛП върху разходите на НЗОК показва намаляване на разходите на НЗОК за лекарствена терапия с ЛП с INN Rituximab при онкохематологични заболявания:

✓ Наблюдаваното намаляване на разходите за лекарствена терапия с ЛП с INN Rituximab при онкохематологични заболявания с -42,5% (от 10 261 538 лв. през 2016 г. до 5 895 494 лв. през 2021 г.) се определя от една страна от административното намаление на регистрираната цена и съответно определената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС, а от друга от провеждането на обществени поръчки за доставка на ЛП по реда на ЗОП.

Установено е намаляване на реалната стойност за mg, заплатена от НЗОК за периода 2018 – 2021 г. спрямо определената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС като от -3,4% през 2018 г. (заплатена стойност 3,47085 лв./mg спрямо референтна стойност от ПЛС 3,59144 лв./mg) разликата достига до -45,8% през 2021 г. (заплатена стойност 1,81059 лв./mg спрямо референтна стойност от ПЛС 3,33788 лв./mg).

✓ Използване основно на един ЛП с INN Rituximab за интравенозно приложение след провеждането на обществени поръчки за доставка на ЛП по реда на ЗОП на два етапа (първо от страна на ЦОПСЗ и след това от страна на болничните заведения с публична собственост), като това се определя най-вече от прилаганите критерии за класиране на участниците и както и изискването НЗОК да заплаща най-ниската стойност от всички договорени стойности в рамковите споразумения, сключени от министъра на здравеопазването в качеството му на ЦОПСЗ, и стойността, на която ЛП е доставен на изпълнителите на болнична медицинска помощ, независимо дали те са възложители по ЗОП.

През 2021 г. 96% от приложените mg Rituximab за интравенозно приложение са само от един биоподобен ЛП (1 288 871 mg от общо 1 349 251 mg).

Така поради административни изисквания на практика се стига до ограничаване на възможностите за предписване на терапевтично еквивалентни ЛП от страна на медицинските специалисти не по медицински показания.

Такова ограничение не съществува за ЛП, включени в Приложение № 1 на ПЛС и заплащани от НЗОК за домашно лечение.

✓ Оптимизирането на разходите за лекарствена терапия на дадено заболяване чрез пускането на пазара на биоподобни ЛП е в пряка зависимост от наличието на други терапевтични лекарствени алтернативи за лечение, които определят и наблюдаваната тенденция за намаляване на използването на Rituximab и на неговите биоподобни ЛП.

При ДБЕКЛ, при който основното лекарствено лечение е имунотерапия с Rituximab, пускането на пазара на биоподобни ЛП намалява разходите за лекарствена терапия с -37% за периода 2018 - 2021 г. (от 6 239 391 лв. на 3 900 953 лв.). Относителният дял на разходите за лекарствена терапия с Rituximab спрямо общите разходи за лекарствена терапия от 74% средно се запазва за периода 2018 – 2021 г., съответно се запазва и отчетеното количество Rituximab за интравенозно приложение в mg за същия период (607 834 mg през 2018 г. и 618 911 mg през 2021 г.).

При ФЛ въпреки включването в Приложение № 2 на ПЛС на нова терапевтична алтернатива за същия период разходите за лекарствена терапия са увеличени само с +1% (от 3 970 001 лв. през 2018 г. на 4 011 803 лв. през 2021 г.).

При ХЛЛ, където са налични най-много терапевтични алтернативи съответните разходи са увеличени 3,5 пъти (от 7 809 656 лв. през 2018 г. на 25 096 427 лв. през 2021 г.), като това увеличение не може да бъде компенсирано от по-ниската стойност на лекарствената терапия с Rituximab. Наличието на повече терапевтични алтернативи

определя намаляване на използваното количество Rituximab за интравенозно приложение в mg с -54% (от 662 851 mg през 2018 г. до 304 878 mg през 2021 г.), като относителният дял на разходите за лекарствена терапия с Rituximab спрямо общите разходи за лекарствена терапия за периода 2018 – 2021 г. съответно намалява с -26% и достига 3,5% през 2021 г.

✓ Проведените анализи на разходите на НЗОК определят и факторите, ограничаващи практическото извършване както на ретроспективни, така и на проспективни анализи на лекарствения пазар:

Начинът на отчитане на броя пациенти, получили съответната лекарствена терапия от страна на НЗОК, значително затруднява определянето на пазарния дял на конкретните лекарствени алтернативи и съответно измерването на реалното въздействие върху пазара от навлизането на биоподобните ЛП.

Липсата на актуални регистри на пациентите с онкохематологични заболявания и не само, както и информация за стадия на заболяването и съответно линията на лечение на отделните пациенти, значително затруднява изготвянето както на прогнози за развитието на пазара, така и на реална оценка на съществуващия пазар на ЛП и ефекта от навлизането не само на биоподобни ЛП, но и на иновативни лекарствени терапии.

4) Оценката на влиянието на нормативните изисквания върху достъпа до пазара на биоподобни ЛП определи факторите, които могат да окажат неблагоприятен ефект върху достъпността до терапия, а именно:

✓ Ограничаване достъпа на пациентите до терапия, особено ако не съществува друга лекарствена алтернатива, което в някои случаи може да доведе до непосредната медицинска нужда и съответно да увеличи здравните и социални разходи в дългосрочен план, тъй като:

Прекомерната административна регулация на цените без да се вземе предвид обема на пазара може да определи като икономически неоправдано присъствието на пазара от страна на ПРУ и съответно до изтегляне на продукти.

От друга страна поддържането на най-ниски регистрирани цени съответно е предпоставка за засилен паралелен експорт и създаване на недостиг на българския пазар.

Невъзможността за осигуряване на нуждите на страната от конкретния ЛП при съществуващата възможност за създаването на монополно положение при ЛП за болнична употреба директно ограничава достъпа на пациентите до терапия.

✓ Създаване на предпоставки за нелоялна конкуренция, когато след включването на биоподобния ЛП не се стигне до реално пускане на пазара или това пускане отнеме доста време, тъй като:

Вътрешното референтно ценообразуване чрез незабавното намаляване на максималната заплащана от НЗОК стойност, определя неравнопоставеност между ЛП, включени в Приложение № 1 и Приложение № 2 на ПЛС, въпреки положителния ефект от гледна точка на разходвани обществени средства.

При ЛП, включени в Приложение № 1 на ПЛС и заплащани от НЗОК за домашно лечение, намаляването на референтната стойност може да се окаже само за сметка на пациента, ако ПРУ не поеме за своя сметка разликата в доплащането.

За ЛП от Приложение № 2 на ПЛС на практика това намаляване първоначално засяга само референтния продукт преди реално биоподобния ЛП да е наличен в повечето лечебни заведения за болнична помощ, предвид задължението за провеждане обществени поръчки за доставка, което определя забавяне на ефективната реимбурсация.

Така, въпреки изброените позитиви на нормативното регулиране на цените на биоподобните ЛП от гледна точка на заплащащата институция, все пак трябва да се има предвид, че приемането на крайни решения не водят до устойчив здравен модел в дългосрочен план.

5.2. Препоръки

Предложените препоръки са въз основа на направените изводи и имат за цел да подпомогнат запазването на баланса чрез оптимизиране на достъпа на пациентите до необходимата им лекарствена терапия и гарантиране на устойчивост и стабилност на лекарство снабдяването и здравноосигурителната система.

Основните препоръки са насочени към Министерство на здравеопазването, Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти и Националната здравноосигурителна каса, определящи и прилагащи основните принципи на лекарствената политика в България.

1) Препоръки към Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти:

✓ Оптимизиране на използването на външното референтно ценообразуване по отношение на биоподобните ЛП.

За постигане на основните цели при използването на сравнението на цените на различните пазари, а именно наблюдение на развитието на цените на лекарствата и развитието на фармацевтичния пазар, както и последващото им преразглеждане би следвало да се намали администрирането на цените на биоподобните ЛП, особени при наличието на 2 или повече биоподобни ЛП на пазара.

Това би могло да се постигне чрез:

- Запазване на кошницата от референтни държави в България – включените държави са балансирани по отношение на такива с висок БВП, както и такива със сходно икономическо развитие, и държави в региона.

- Използване на ERP като допълнителен критерии при определянето на цените при включването на биоподобните ЛП в ПЛС (приложимо в 2/6 референтни за България държави – Латвия, Испания), като се въведе рефериране към средноаритметичната стойност от цените в 10-те референтни държави.

- Даване на превес на вътрешното референтно ценообразуване, като се запази изискването за цена на производител не по-висока от 80% от стойността на референтния ЛП.

- Да се унифицира датата на периодичното подаване на декларацията, удостоверяваща най-ниската цена на производител спрямо референтните държави при изготвяне и публикуване на списъка с ЛП с добре установена употреба в медицинската практика.

- В случай на установяване на по-ниска цена в референтните държави, която не води до промяна на определената референтна стойност в ПЛС под постигнатата, при провеждането на тръжните процедури, установената по-ниска цена да не се отразява в регистъра на утвърдените цени на ЛП, отпускани по лекарско предписание, включвани в ПЛС и заплащани с публични средства.

2) Препоръки към Министерство на здравеопазването:

- ✓ Оптимизиране на условията за провеждане на електронни търгове както на ниво ЦОПСЗ, така и на болнично ниво, чрез:

- Създаване на възможност за договаряне на ниво терапевтично показание.

- Възможност за осигуряване на доставки на квотен принцип.

- Даване на възможност на доставка на ЛП, за които няма подписано рамково споразумение, в случай на констатиран недостиг или липса на договорения ЛП с цел осигуряване на потребностите и съответно непрекъснатост на лекарствената терапия.

3) Препоръки към Националната здравноосигурителна каса:

✓ Създаване на възможност за отчитане на реалния брой пациенти по заболявания, преминали през системата на болничната помощ и съответно получили лекарствена терапия.

✓ Оптимизиране на събирането и последващо използване на данните от проведената лекарствена терапия за ефективно заплащане въз основа на резултата от терапията.

4) Препоръки към съответните медицински дружества:

Изготвяне и/или актуализация на национални препоръки за взаимозаменяемост на биологичните ЛП с цел гарантиране постигането на оптимални резултати от проведената лекарствена терапия.

5) Препоръки към пациентите и пациентските организации:

✓ Пациентите следва да повишават здравната си информираност относно биоподобните ЛП и съответно да бъдат приобщени към взимането на решение за определянето и последващото прилагане на необходимото лечение, което определя отговорното им поведение към рационалната лекарствена употреба.

Чрез въвеждането на предложените препоръки би се постигнало намаляване на регулацията и съответно даване на превес на конкурентните пазарни механизми особено при наличието на 2 или повече биоподобни ЛП на пазара. Това от своя страна би гарантирало постигането на баланс между нуждите, възможностите и интересите на пациентите, здравните власти и фармацевтичната индустрия. Оптимизирането на използването на външното референтно ценообразуване по отношение на биоподобните ЛП би довело до намаляване на административното натоварване на регулаторните институции и пренасочване на ресурс и усилия в процесите на ефективна оценка на иновативни лекарствени терапии и последващото проследяване на ефекта от терапията с активното участие на пациентите.

6. ПРИНОСИ

Получените резултати от проведеното собствено проучване, направените изводи и съответно препоръки определят приносите на настоящата дисертация, които могат да бъдат обобщени от научно-теоретична, научно-методична и научно-приложна гледна точка.

1) Научно-теоретични приноси

От научно-теоретична гледна точка могат да се посочат следните приноси:

✓ Разработена е аналитична структура за задълбочена оценка на предимствата и недостатъците на законодателната рамка, регулираща пускането на пазара на биоподобни ЛП чрез количествено измерение на навлизането на биоподобните ЛП в онкологията от гледна точка на заплащащата институция, в случая НЗОК.

✓ Анализирането на публичните разходи за лекарствена терапия на конкретни заболявания в детайли чрез конкретизиране на финансови показатели и определяне на зависимостта им от нормативните изисквания в България в такъв обем след пускането на биоподобните моноклонални антитела за болнична употреба се провежда за първи път.

✓ Определянето на основните етапи, свързани с пускането на пазара на биоподобни ЛП потвърди значението на правилата и механизмите за ценообразуване и постигането на ефективна реимбурсация.

✓ Определените основни външни и вътрешни фактори за България, оказващи влияние върху цените на биоподобните ЛП и от там върху разходите за лекарствена терапия в България, показва необходимостта от въвеждане на индивидуален подход на ценообразуване за биоподобните ЛП чрез даване на превес на вътрешното референтно ценообразуване и пазарните механизми, които да гарантират оставане на ЛП на пазара.

✓ Анализът на изразходваните публични средства след пускането на пазара на биоподобни ЛП установи зависимост на разходите за лекарствена терапия както от наличието на други терапевтични алтернативи, така и от наличните биоподобни ЛП с един INN. Това от своя страна определя като необосновано съществуването на строга административна регулация на цените на биоподобните ЛП най-вече за болнична употреба.

✓ Определянето на факторите (като прекомерна административна регулация на цените, както и възможност за създаването на монополно положение при ЛП за болнична употреба), които ограничават достъпа на пациентите до лекарствена терапия, показва необходимост от преосмисляне на въвеждането на ЦОПСЗ за ЛП едновременно с

провеждането на електронни болнични търгове, както и прецизиране на условията и критериите за провеждането на обществените поръчки за доставка на лекарства.

2) Научно-методични приноси

Като принос от научно-методична гледна точка може да се посочи определянето на факторите и недостатъците, които затрудняват извършването както на ретроспективни, така и на проспективни анализи на пазара на ЛП, заплащани с публични средства в дългосрочен план.

Така за пореден път се потвърждава неотложната необходимост от поддържането на актуални регистри на пациентите не само с онкологични заболявания, както и необходимостта от събирането и използването на данните от реалната практика при приложението на конкретната лекарствена терапия с цел оценка на ефективното разходване на публични средства.

3) Научно-приложни приноси

Научно-приложните приноси са свързани с:

✓ Представените резултати - могат да послужат за отправна точка за оптимизиране на принципите на ценообразуване на биоподобните ЛП чрез взаимстване на добри практики от други европейски държави като използване при ERP на средноаритметичната стойност от цените в 10-те референтни държави (приложимо в 4 държави от ЕС – Австрия, Хърватска, Нидерландия, Португалия), даване на превес на вътрешното референтно ценообразуване при наличие на повече от 1 биоподобен ЛП на пазара.

✓ Приложените анализи - могат да се използват за модел и от здравните власти, като да бъдат приложени съответно и към други заболявания не само в онкологията, за които има пуснати на пазара моноклонални антитела с цел пълна оценка на тенденцията на развитие на пазара на биоподобни ЛП и тяхната роля по отношение на достъпа до лекарствена терапия.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият труд разглежда въпрос, който е актуален както на национално, така и на европейско ниво, предвид непрекъснато нарастващите здравни разходи поради наблюдаваните демографски тенденции за застаряване на населението и увеличаване на заболяемостта от една страна, а от друга - научният прогрес в медицинските науки.

С разработването на настоящия труд се показва в каква степен очакването „за намаляване на разходите за лекарства и увеличаване на достъпа на пациентите до лечение“ след пускането на пазара на биоподобните е валидно за България. Анализирането на разходи за конкретни заболявания в детайли и определяне на зависимостта им от нормативните изисквания в България в такъв обем след пускането на биоподобните моноклонални антитела за болнична употреба не е провеждан. Наличните до сега сравнителни анализи на законодателството по отношение на пускането на пазара на биоподобните ЛП в различни държави от региона не дават ясна представа и количествено измерение на навлизането на биоподобните ЛП в онкологията от гледна точка на заплащащата институция, в случая НЗОК.

За целта са разгледани и обсъдени основните характеристики на биоподобните ЛП от разработването до пускането им на пазара. Последващият анализ на законодателството определя основните етапи, които имат ключово значение относно достъпа до пазара на биоподобните ЛП. Доколкото производството и разрешаването за употреба са регламентирани и контролирани на общностно ниво от страна на ЕМА, фокусът е насочен към процесите на ценообразуване и ефективно реимбурсиране, които се оказват ключови за достъпността на биоподобните ЛП до пазара на дадена държава.

След като предоставянето на възможности за по-добро здраве е основен приоритет на всички, правещи политики в сферата на здравеопазването, то разработването на правила относно регулирането на цените и включването в системата на социално и здравно осигуряване на биоподобните ЛП следва да гарантират баланс между всички участници на пазара.

Анализът на регулаторните изисквания в България и референтните държави показва, че в България се прилагат всички административни механизми, гарантиращи намаляване на цените на ЛП, отпускани по лекарско предписание, а именно: външно референтно ценообразуване и периодичното му приложение, нормативно определено съотношение между цената на референтния и биоподобния ЛП, както и вътрешно референтно ценообразуване. В допълнение към това за ЛП за болнична употреба се провеждат обществени поръчки на два етапа – на централно ниво чрез ЦОПСЗ и на ниво

лечебно заведение. Доколкото всичките изброени механизми доказано водят до значително намаляване на стойността на лекарствената терапия, което от своя страна определя спестяване на средства и пренасочването им за други терапии или дейности, то необоснованото им комбинирано прилагане в дългосрочен план може да наруши оптималното функциониране на здравната система като цяло.

Разгледаният практически пример с навлизането на биоподобен Rituximab в онкохематологията, ясно очертава тенденциите и факторите, които определят реалното навлизане на пазара на биоподобните ЛП в три отделни заболявания, при които са налични различен брой терапевтични алтернативи. Намаляване на средствата, заплатени от НЗОК за лекарствена терапия с ЛП с INN Rituximab се наблюдава още при включване на биоподобните ЛП с INN Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС. Установено беше, че намаляване на разходите за лекарствена терапия и спестяване на средства се постига в случай на липса на терапевтична алтернатива. Компенсирането на повишените разходи от навлизането на иновативни терапии се постига при ограничен брой терапевтични алтернативи на пазара, които постепенно изместват ЛП с добре установена употреба в медицинската практика. Тъй като при разглеждането на разходите за лекарствена терапия не е оценявана разходната ефективност и съответно добавените здравни ползи на отделните терапевтични алтернативи, то не е коректно категорично да се говори за спестяване на средства в дългосрочен план.

Също така беше установено, че въпреки положителното влияние върху разходите за лекарствена терапия, възможността за установяване на монополно положение след оставането на пазара само на един биоподобен ЛП се поставя под риск лечението на пациентите при евентуален недостиг или нарушение на доставките. Това би било проблем особено, когато ЛП е включен не само в основите схеми на лечение, но и в комбинация с иновативни терапии.

Представените резултати могат да послужат за отправна точка за промяна в законодателството в посока не само насочена към финансовите ресурси на здравноосигурителната система, но и да се постави отделният пациент и неговите потребности в центъра на здравната система чрез гарантиране на достъпност до необходимата терапия. Гарантирането на устойчива достъпност до лекарствена терапия е необходимост пряко свързана с осигуряване на здравното благополучие на населението.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 Ръководства и препоръки, приложими към биоподобните ЛП

Приложение 1А Ръководства, приложими към всички биоподобни ЛП

Документ	Обхват	В сила от	Достъпно на
Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти/ Guideline on similar biological medicinal products (ЕМЕА/СНМР/437/04)	Представя общите принципи, които трябва да се прилагат при разрешаване за употреба, избора на референтния продукт и принципите за установяване на биоподобие.	30 Октомври 2005 г. Последна актуализация - 30 Април 2015 г.	https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-scientific-guideline
Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти, съдържащи биотехнологично получени протеини като активни субстанции: предклинични и клинични аспекти/ Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005)	Определя неклиничните и клиничните изисквания като предоставя насоки за фармако-токсикологичната оценка, изискванията за изпитванията за фармакокинетика, фармакодинамика, ефикасност и за безопасност, включително имуногенност, както и за плана за управление на риска.	Юни 2006 г. Последна актуализация - 01 Юли 2015 г.	https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non
Ръководство за подобни биологични лекарствени продукти, съдържащи биотехнологично получени протеини като активни субстанции: качествени аспекти/ Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (ЕМА/СНМР/ВВР/247713/2012)	Представя изискванията за качество на биологичен ЛП, за който се твърди, че е подобен на друг, вече пуснат на пазара, като обхваща производствените процеси, изследванията за сравнимост, като се има предвид изборът на референтен продукт, аналитичните методи, физикохимичната характеристика, биологичната активност, чистотата и спецификациите на сходния биологичен лекарствен продукт.	1 Юни 2006 г. Последна актуализация - 1 Декември 2014 г.	https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance

Приложение 1Б Други ръководства и препоръки, приложими към биоподобните ЛП

Документ	Обхват	В сила от	Достъпно на
Ръководство за сравнимост на биотехнологично получени ЛП след промяна в производствения процес: предклинични и клинични аспекти/ Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/101695/2006)	Дава съвети относно неклиничните и клиничните изисквания при изследванията за сравнимост, сравняващи продукта след промяна с продукта преди промяна, когато промените в производствения процес са направени от един производител, включително тези, направени от производство по договор, като засяга изискванията за неклинични и/или клинични свързващи проучвания, за да се докаже, че промяната в производството няма въздействие върху безопасността и ефикасността.	1 Юни 2005 г. Последна актуализация- 1 Ноември 2007 г.	https://www.ema.europa.eu/en/comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process-non
Ръководство за биотехнологични/биологични продукти, предмет на промени в техния производствен процес/ ICH Q5E Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (СРМР/ICH/5721/03)	Предоставя принципите за оценка на сравнимостта на биотехнологични или биологични продукти преди и след извършване на промени в производствения процес на лекарственото вещество или лекарствения продукт. Той има за цел да подпомогне събирането на подходяща техническа информация, която служи като доказателство, че промените в производствения процес няма да окажат неблагоприятно въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт.	11 Декември 2003 г. Последна актуализация- 1 Юни 2005 г.	https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5e-biotechnological-biological-products-subject-changes-their-manufacturing-process
Ръководство за оценка на имуногенността на терапевтични протеини/ Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006)	Предоставя по-специфични насоки за анализи за имуногенност и интегриран анализ на клиничното значение на имуногенността.	1 Април 2008 г. Последна актуализация- 1 декември 2017 г.	https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-scientific-guideline

Документ	Обхват	В сила от	Достъпно на
<p>Ръководство за оценка на имуногенността на моноклоналните антитела, предназначени за in vivo клинична употреба/ Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010)</p>	<p>Разглежда въпроси, свързани с нежеланата имуногенност на моноклоналните антитела, предназначени за клинична употреба.</p>	<p>1 Декември 2012 г.</p>	<p>https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use-scientific-guideline</p>
<p>Процедурни съвети на ЕМА за заявители по централизирана процедура за подобен биологичен лекарствен продукт/ European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications (EMA/940451/2011)</p>	<p>Съдържа отговори относно позицията на ЕМА по въпроси, които обикновено повдигат кандидатите, които се готвят да поискат разрешение за употреба на биоподобно лекарство.</p>	<p>11 април 2012 г. Последна актуализация- 19 август 2019 г.</p>	<p>https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation#2.-steps-prior-to-submitting-the-application-section</p>

Приложение 2 Ценообразуване на биоподобните ЛП в ЕС

Приложение 2А Регулация на цените на биоподобните ЛП в ЕС⁴¹⁻⁴⁶

Държава	Какъв вид ценова система съществува за биоподобни ЛП?		Ако има регулиране на цените, какви критерии се използват за определяне на цените?				Ако EPR влияе върху цената на биоподобните ЛП, какъв метод се прилага:		
	свободно ценообразуване	регулация на цените	EPR	% под цената на оригиналния ЛП		максимална цена	договаряне	Най-ниска цена в референтните страни	Средна цена от референтните страни
Австрия		√	√	√	38	√	√		√
Белгия		√		√	35,8				
България		√	√	√	20			√	
Хърватска		√	√	√	20	√			√
Чехия		√	√	√	30				√
Дания	√								
Естония		√		√	30		√		
Финландия		√		√	30				
Франция		√		√	40	√	√		
Германия	√	√							
Унгария		√		√	30				
Ирландия	√								
Италия		√		√	20		√		
Латвия		√	√	√	30				
Литва		√		√	15				
Нидерландия		√	√						√
Полша		√	√	√	25	√	√	√	
Португалия		√	√	√	20-30			√	√
Румъния		√	√	√	20			√	
Словакия		√	√	√	25				√
Словения		√	√	√	32			√	
Испания		√	√		20-30	√	√		
Швеция	√	√				√	√		
Гърция		√	√						√
Кипър		√							
Люксембург		√	√						
Малта		√	√						√

Приложение 2А Използван метод на ценообразуване за целите на реимбурсиране на биоподобните ЛП в ЕС⁴¹⁻⁴⁶

Държава	За целите на реимбурсиране на биоподобните ЛП използва ли се вътрешно ценово рефериране?		Ако да, как се определя референтната група?				Ако да, какъв метод е използван за определяне на референтната цена?					
	да	не	по активно вещество (АТС-5)	по химико-терапевтична подгрупа (АТС-4)	по терапевтична подгрупа (АТС-3)	друго	средна цена на ЛП	средна цена на биоподобните ЛП	най-ниска цена на ЛП	най-ниска цена на биоподобните ЛП	EPR	друго
Австрия		√										
Белгия	√		√						√			
България	√		√						√	√		
Хърватска		√								√		
Чехия		√								√		
Дания		√										
Естония		√							√			
Финландия		√										
Франция		√										
Германия	√		√	√				√				
Унгария	√		√						√			
Ирландия	√		√	√	√							
Италия		√										
Латвия	√		√						√	√		
Литва	√		√	√					√			
Нидерландия		√										
Полша	√		√			√						√
Португалия	√		√				√			√		
Румъния		√										
Словакия	√		√									√
Словения		√										
Испания	√		√						√			
Швеция		√										
Гърция	√			√								
Кипър		√										
Люксембург												
Малта		√										

Приложение 3 Използване на тръжни процедури при биоподобни ЛП

Приложение 3А Използване на тръжни процедури при биоподобни ЛП за болнично лечение в ЕС⁴¹⁻⁴⁶

Държава	Прилага ли се тръг за биоподобни ЛП за болнично лечение?		Ако да, какъв е обхватът?			Ако да, има ли отделни търгове за наивни и пациенти на терапия?		Ако да, има ли повече от един победител?		Ако да, как се възлагат търговете? По:				Обявява ли се нов тръг след пускане на пазара на биоподобни ЛП?			Взимат ли се предвид други фактори, различни от цената, при определяне на победителя в тръга?		Ако цената не е единственият фактор, каква е тежестта, при определяне на победителя?	
	да	не	Национален	регионален	болница	да	не	да	не	Активно	Химико-терапевтична	терапевтични и показателни	Друго	да - веднага след разрешаване за употреба	да - няколко месеца след разрешаване за употреба	не	да	не	Минимум (%)	Максимум (%)
Австрия		✓																		
Белгия	✓				✓		✓		✓	✓						✓	✓		50	90
България	✓				✓		✓		✓	✓						✓		✓		
Хърватска	✓		✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓				✓		✓		
Чехия	✓				✓		✓		✓	✓						✓		✓		
Дания	✓		✓		✓		✓		✓	✓	✓					✓		✓		
Естония	✓		✓		✓		✓		✓	✓						✓		✓		
Финландия	✓			✓	✓		✓		✓	✓				✓	✓	✓	✓	40	60	
Франция	✓				✓		✓		✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	неприложимо		
Германия		✓			✓															
Унгария	✓		✓		✓	✓			✓	✓	✓					✓		✓		
Ирландия	✓			✓	✓		✓		✓	✓	✓					✓	✓	60	100	
Италия	✓			✓	✓		✓		✓	✓				✓	✓		✓			
Латвия		✓																		
Литва		✓																		
Нидерландия	✓				✓	✓			✓	✓						✓		✓		
Полша	✓		✓	✓	✓		✓		✓	✓						✓	✓	60	99	
Португалия	✓		✓		✓		✓	✓	✓	✓						✓	✓			Почти 100
Румъния	✓				✓		✓		✓	✓						✓		✓		
Словакия	✓				✓		✓		✓	✓						✓		✓		
Словения	✓				✓		✓	✓	✓	✓	✓					✓		✓		
Испания	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	варира		
Швеция	✓			✓	✓		✓		✓	✓	✓					✓	✓	40	100	
Гърция	неприложимо																			
Кипър	✓		✓				✓	✓	✓	✓						✓		✓		
Люксембург																				
Малта	✓		✓				✓		✓							✓		✓		

Приложение 3Б Използване на тържни процедури при биоподобни ЛП за домашно лечение в ЕС⁴¹⁻⁴⁶

Държава	Прилага ли се търг за биоподобни ЛП за домашно лечение?		Ако да, какъв е обхватът?			Ако да, има ли отделни търгове за наивни и пациенти на терапия?		Ако да, има ли повече от един победител?		Ако да, как се възлагат търговете? по:				Обявява ли се нов търг след пускане на пазара на биоподобни ЛП?			Взимат ли се предвид други фактори, различни от цената, при определяне на победителя в търга?		
	да	не	Национален	регионален	друго	да	не	да	не	Активно вещество	химико-терапевтична подгрупа	терапевтични показания	друго	да - веднага след разрешаване за употреба	да - няколко месеца след разрешаване за употреба	не	да	не	
Австрия		✓																	
Белгия		✓																	
България		✓																	
Хърватска		✓																	
Чехия		✓																	
Дания		✓																	
Естония		✓																	
Финландия		✓																	
Франция		✓																	
Германия	✓				✓		✓	✓		✓						✓		✓	
Унгария		✓																	
Ирландия		✓																	
Италия		✓																	
Латвия		✓																	
Литва		✓																	
Нидерландия	✓				✓	✓		✓		✓						✓		✓	
Полша		✓																	
Португалия	✓			✓	✓		✓	неприложимо		✓						✓	✓		
Румъния		✓																	
Словакия		✓																	
Словения		✓																	
Испания		✓																	
Швеция		✓																	
Гърция	неприложимо																		
Кипър		✓																	
Люксембург																			
Малта		✓																	

Приложение 4 Предписване на биологични ЛП^{41- 46}

Държава	Законово разрешено ли е предписването по INN за биологични ЛП?		Има ли препоръки за предписване на биологичните ЛП по INN?		Ако предписването по INN за биологични ЛП е законово разрешено, лекарите				Има ли мерки в подкрепа на предписването на биоподобни ЛП?		
	да	не	да	не	са длъжни да предписват само по INN	могат да предписват само по търговско име	могат да предписват само по търговско име при определени изключения	са длъжни да предписват както по INN, така и по търговско име	Да, нормативни	Да, препоръки	не
Австрия		✓		✓						✓	
Белгия		✓		✓					✓	✓	
България		✓		✓							✓
Хърватска		✓		✓						✓	
Чехия	✓			✓		✓					✓
Дания		✓		✓						✓	
Естония	✓			✓							✓
Финландия		✓		✓					✓	✓	
Франция	✓			✓				✓	✓	✓	
Германия		✓		✓						✓	
Унгария	✓			✓		✓			✓		
Ирландия		✓		✓							✓
Италия		✓		✓						✓	
Латвия	✓		✓		✓					✓	
Литва	✓		✓					✓	✓		
Нидерландия		✓		✓							✓
Полша	✓		✓					✓			✓
Португалия	✓			✓		✓				✓	
Румъния		✓		✓							✓
Словакия		✓		✓							✓
Словения		✓		✓						✓	
Испания		✓		✓						✓	
Швеция		✓		✓							✓
Гърция		✓							✓	✓	
Кипър		✓									✓
Люксембург											
Малта		✓								✓	

Приложение 5 Биологични и техните биоподобни ЛП, разрешени по централизирана процедура и пуснати на пазара в България към декември 2022 г. ⁸²⁻⁸⁵

INN/ общо прието име	АТС код	Търговско наименование	Дата на разрешаване за употреба	Биоподобен ЛП	Приложение № 1 на ПЛС/ НЗОК списък	Приложение № 2 на ПЛС	НЗОК списък, болничен
Human insulin (rdna)	A10AB01	Actrapid	7.10.2002	не	100	100	-
		Inpremia	25.04.2022	да	-	-	-
Insulin lispro	A10AB04	Insulin lispro Sanofi	19.07.2017	да	-	-	-
		Lyumjev (previously Liumjev)	24.03.2020	не	100	100	-
Insulin aspart	A10AB05	Fiasp	9.01.2017	не	100	100	-
		NovoRapid	7.09.1999	не	100	100	-
		Insulin aspart Sanofi	25.06.2020	да	-	-	-
		Kirsty (previously Kixelle)	5.02.2021	да	-	-	-
		Truvelog Mix 30	25.04.2022	да	-	-	-
Insulin glargine	A10AE04	Lantus	9.06.2000	не	100	100	-
		Toujeo (previously Optisulin)	26.06.2000	не	100	100	-
		Semglee	23.03.2018	да	-	-	-
		Abasaglar (previously Abasria)	9.09.2014	да	100	100	-
Enoxaparin sodium	B01AB05	Inhixa	15.09.2016	да	-	-	-
Epoetin beta	B03XA01	NeoRecormon	16.07.1997	не	100	100	100
Epoetin alfa		Binocrit	28.08.2007	да	100	100	100
		Epoetin Alfa Hexal	27.08.2007	да	-	-	-
Epoetin zeta		Retacrit	18.12.2007	да	100	100	100
		Silapo	18.12.2007	да	-	-	-
Epoetin theta		Biopoin	23.10.2009	не	-	-	-
		Eporatio	29.10.2009	не	заличен	заличен	-
Follitropin alfa	G03GA05	GONAL-f	20.10.1995	не	-	100	-

INN/ общо прието име	АТС код	Търговско наименование	Дата на разрешаване за употреба	Биоподобен ЛП	Приложение № 1 на ПЛС/ НЗОК списък	Приложение № 2 на ПЛС	НЗОК списък, болничен
		Bemfola	26.03.2014	да	-	100	-
		Ovaleap	27.09.2013	да	-	100	-
Somatropin	H01AC01	NutropinAq	15.02.2001	не	-	-	-
		Omnitrope	12.04.2006	да	100	100	-
Teriparatide	H05AA02	Forsteo	10.06.2003	не	заличен	заличен	-
		Movymia	11.01.2017	да	50	100	-
		Terrosa	4.01.2017	да	-	-	-
		Livogiva	27.08.2020	да	-	-	-
		Sondelbay	24.03.2022	да	-	-	-
		Teriparatide Sun	18.11.2022	не	-	-	-
Rituximab	L01FA01	MabThera	2.06.1998	не	75	100	100
		Truxima	17.02.2017	да	заличен	заличен	заличен
		Riximyo	15.06.2017	да	-	-	-
		Rixathon	15.06.2017	да	75	100	100
		Blitzima	13.07.2017	да	-	-	-
		Ruxience	1.04.2020	да	-	-	-
Trastuzumab	L01FD01	Herceptin	28.08.2000	не	-	заличен	заличен
		Ontruzant	15.11.2017	да	-	100	100
		Herzuma	9.02.2018	да	-	заличен	заличен
		Trazimera	26.07.2018	да	-	100	100
		Ogivri	12.12.2018	да	-	100	100
		Kanjinti	16.05.2018	да	-	100	100
		Zercepac	27.07.2020	да	-	100	100
Bevacizumab	L01FG01	Avastin	12.01.2005	не	-	100	100
		Mvasi	15.01.2018	да	-	100	100
		Zirabev	14.02.2019	да	-	100	100
		Aybintio	19.08.2020	да	-	-	-

INN/ общо прието име	АТС код	Търговско наименование	Дата на разрешаване за употреба	Биоподобен ЛП	Приложение № 1 на ПЛС/ НЗОК списък	Приложение № 2 на ПЛС	НЗОК списък, болничен
		Onbevzi	11.01.2021	да	-	-	-
		Oyavas	26.03.2021	да	-	100	100
		Alymsys	26.03.2021	да	-	100	100
		Abevmy	21.04.2021	да	-	-	-
		Vegzelma	17.08.2022	да	-	-	-
Filgrastim	L03AA02	Tevagrastim	15.09.2008	да	-	заличен	заличен
		Ratiograstim	15.09.2008	да	-	-	-
		Filgrastim Hexal	6.02.2009	да	-	-	-
		Zarzio	6.02.2009	да	-	100	100
		Nivestim	7.06.2010	да	-	100	100
		Grastofil	17.10.2013	да	-	-	-
		Accofil	17.09.2014	да	-	100	100
Pegfilgrastim	L03AA13	Neulasta	22.08.2002	не	-	100	100
		Pelgraz	21.09.2018	да	-	100	100
		Fulphila	20.11.2018	да	-	-	-
		Pelmeg	20.11.2018	да	-	100	100
		Ziextenzo	22.11.2018	да	-	100	100
		Grasustek	20.06.2019	да	-	заличен	заличен
		Cegfila (previously Pegfilgrastim Mundipharma)	19.12.2019	да	-	-	-
		Nyvepria	18.11.2020	да	-	-	-
		Stimufend	28.03.2022	да	-	-	-
Etanercept	L04AB01	Enbrel	2.02.2000	не	75	100	-
		Benepali	13.01.2016	да	-	-	-
		Erelzi	23.06.2017	да	75	100	-
		Nepexto	20.05.2020	да	-	-	-
Infliximab	L04AB02	Remicade	13.08.1999	не	75	100	-

INN/ общо прието име	АТС код	Търговско наименование	Дата на разрешаване за употреба	Биоподобен ЛП	Приложение № 1 на ПЛС/ НЗОК списък	Приложение № 2 на ПЛС	НЗОК списък, болничен
		Remsima	10.09.2013	да	заличен	заличен	-
		Inflectra	10.09.2013	да	75	100	-
		Flixabi	26.05.2016	да	-	-	-
		Zessly	18.05.2018	да	заличен	заличен	-
Adalimumab	L04AB04	Humira	8.09.2003	не	75	100	-
		Amgevita	21.03.2017	да	75	-	-
		Imraldi	24.08.2017	да	-	-	-
		Hefiya	26.07.2018	да	-	-	-
		Hyrimoz	26.07.2018	да	75	100	-
		Hulio	17.09.2018	да	75	100	-
		Idacio	2.04.2019	да	-	-	-
		Amsparity	13.02.2020	да	-	-	-
		Yuflyma	11.02.2021	да	75	100	-
		Libmyris	12.11.2021	да	-	-	-
Hukyndra	15.11.2021	да	75	100	-		
Ranibizumab	S01LA04	Lucentis	22.01.2007	не	-	-	-
		Byooviz	18.08.2021	да	-	-	-
		Ranivisio	25.08.2022	да	-	-	-
		Ximluci	9.11.2022	да	-	-	-

Приложение 6 Решения на НЗОК за предоставяне на достъп до обществена информация



НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" № 1

www.nhif.bg

тел: +359 2 9659152

РЕШЕНИЕ

№ 17-19-122
от 08.06.22

На основание чл. 41з, ал. 1, ал. 3 и чл. 35, ал. 3 от Закона за достъп до обществена информация (ЗДОИ), заповед № РД-09-1033 от 02.11.2021 г. на управителя на НЗОК и заявление за достъп до обществена информация на проф. Татяна Бенишева-Димитрова – Факултет по обществено здраве, ФОЗ, МУ-София, с вх. № 24-01-38 от 11.05.2022 г. в НЗОК, г-н Емил Велчовски – главен секретар на НЗОК,

РЕШИ:

ПРЕДОСТАВЯ ПЪЛЕН ДОСТЪП до обществената информация, а именно:

- Информация относно разходите за лекарствена терапия за заболяванията със следните МКБ кодове:
 1. С82 Фоликуларен [нодуларен] нехочкинов лимфом:
 - С82.0 Дребноклетъчен с назъбени ядра, фоликуларен;
 - С82.1 Смесен, дребноклетъчен с назъбени ядра и едроклетъчен, фоликуларен;
 - С82.2 Едроклетъчен, фоликуларен;
 - С82.7 Други видове на фоликуларен нехочкинов лимфом;
 - С82.9 Фоликуларен нехочкинов лимфом, неуточнен;
 2. С83 Дифузен нехочкинов лимфом:
 - С83.2 Смесен, дребноклетъчен и едроклетъчен (дифузен);
 - С83.3 Едроклетъчен (дифузен);
 - С83.9 Дифузен нехочкинов лимфом, неуточнен;
 3. С91 Лимфоидна левкемия:
 - С91.1 Хронична лимфоцитна левкемия.

- Информацията да бъде предоставена на месечна база за периода от януари 2017 г. до юни 2020 г. включително, като справка, разпределена по четирицифрената рубрика на съответния МКБ код съдържа информация за:
 - Наименование на лечебното заведение;
 - АТС код;
 - Международно непатентно наименование (INN);
 - НЗОК код;
 - Търговско наименование;
 - Лекарствена форма;
 - Количество на лекарственото вещество;
 - Брой в опаковка;
 - Брой на ЗОЛ, бросени за периода;
 - Опаковки;
 - Реимбурсна сума.

МОТИВИ:

Писменото искане на обществена информация за повторно използване е по чл. 41е от ЗДОИ и е с вх. № 24-01-38 от 11.05.2022 г., подадено от проф. Татяна Бенишева-Димитрова – Факултет по обществено здраве, ФОЗ, МУ–София, с адрес за кореспонденция: гр. София - 1547, ул. „Бяло Море“ № 8, тел. +359 0887476909, **e-mail: benicheva_tb@yahoo.com и bonchev_e@abv.bg**

Искането беше разгледано при спазване на ЗДОИ, Вътрешните правила по прилагане на ЗДОИ в НЗОК № РД-16-70/05.11.2019 г. и процедурата за повторно използване на информация от обществения сектор.

Исканата информация в заявлението е голяма по обем и е необходимо допълнително време за нейната подготовка. На основание чл. 41з, ал. 3 от ЗДОИ (Закон за достъп до обществена информация) удължаваме срока за предоставяне на исканата информация по чл. 41е от ЗДОИ с 14 дни.

Заявената за получаване информация има характер на повторно използване на информация, по смисъла на чл. 2, ал. 1 от ЗДОИ. НЗОК е задължен субект, по смисъла на чл. 3, ал. 3 от ЗДОИ, който следва да осигури достъпа до поисканата информация, в случай че е налична в информационните масиви на НЗОК.

Националната здравноосигурителна каса е юридическо лице със седалище София и с предмет на дейност - осъществяване на задължително здравно осигуряване, което предоставя на здравноосигурените лица основен пакет от здравни дейности, гарантиран от бюджета му. Дейността на НЗОК се ограничава в рамките на определения ѝ със ЗЗО предмет на дейност, а именно: да управлява и разходва набраните от задължителни здравноосигурителни вноски средства. Предвид това, наличната в информационните масиви на НЗОК информация е събрана с цел заплащане на извършената и отчетена от договорните партньори дейност, а не за други цели, което се явява „повторно използване на информация от обществения сектор“ съгласно чл. 2а от ЗДОИ.

Процедурата за повторно използване на информация от обществения сектор е разписана в Глава четвърта, раздели I и II на ЗДОИ.

След направена справка от дирекция „Лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни и помощни средства“ се установи, че:

- Исканата справка се съдържа в Интегрираната информационна система (ИИС) на НЗОК във вид, формат и обем, посочени в писмо с вх. № 24-01-38 от 11.05.2022 г.;
- За да бъде изготвена исканата в заявлението информация не трябва съхранените в ИИС на НЗОК данни да бъдат допълнително обработвани и анализирани.

Следователно, исканата информация е налична в информационните масиви на НЗОК и не е необходимо да бъде събирана, анализирана и преработвана, за да бъде предоставена на заявителя във вида, който му е необходим за повторното ѝ използване.

При така направените констатации и анализ, на основание чл. 41з, ал. 1, ал. 3 от ЗДОИ и ЗАПОВЕД № РД-09-1033 от 02.11.2021 г. на управителя на НЗОК, издавам настоящото решение за предоставяне на информация от обществения сектор за повторно ползване.

Настоящото Решение и Информацията, за която се предоставя достъп по това решение, ще бъдат предоставени на заявителя на посочените в заявлението e-mail адрес: benicheva_tb@yahoo.com и bonchev_e@abv.bg

Решението подлежи на обжалване по реда на Административнопроцесуалния кодекс пред Административен съд в 14-дневен срок от получаването му.

ГЛАВЕН СЕКРЕТАР НА НАЦИОНАЛНАТА
ЗДРАВНОСИГУРНА КАСА:
ЕМИЛИЯ ВЕЛЧОВСКИ





НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Крчим" № 1

www.nhif.bg

тел: +359 2 9659152

РЕШЕНИЕ

№ Pa-19-215
ОТ 05.12.22

На основание чл. 41з, ал. 1 и чл. 35, ал. 3 от Закона за достъп до обществена информация (ЗДОИ), заповед № РД-09-1033 от 02.11.2021 г. на управителя на НЗОК и заявление за достъп до обществена информация на Елка Цанева Бончева докторант към Факултет по обществено здраве, ФОЗ, МУ-София, с вх. № 24-01-73 от 22.11.2022 г. в НЗОК, г-н Емил Велчовски – главен секретар на НЗОК,

РЕШИ:

ПРЕДОСТАВЯ ДОСТЪП до наличната в НЗОК обществена информация, а именно:

- Информация относно разходите за лекарствена терапия за заболяванията със следните МКБ кодове:
 1. С82 Фоликуларен [нодуларен] нехочкинов лимфом:
 - С82.0 Дребноклетъчен с назъбени ядра, фоликуларен;
 - С82.1 Смесен, дребноклетъчен с назъбени ядра и едроклетъчен, фоликуларен;
 - С82.2 Едроклетъчен, фоликуларен;
 - С82.7 Други видове на фоликуларен нехочкинов лимфом;
 - С82.9 Фоликуларен нехочкинов лимфом, неуточнен;
 2. С83 Дифузен нехочкинов лимфом:
 - С83.2 Смесен, дребноклетъчен и едроклетъчен (дифузен);
 - С83.3 Едроклетъчен (дифузен);
 - С83.9 Дифузен нехочкинов лимфом, неуточнен;
 3. С91 Лимфоидна левкемия:
 - С91.1 Хронична лимфоцитна левкемия.

МОТИВИ:

Писменото искане на обществена информация за повторно използване е по чл. 41е от ЗДОИ и е с вх. № 24-01-73 от 22.11.2022 г., подадено от Елка Цанева Бончева докторант към Факултет по обществено здраве, ФОЗ, МУ–София, с адрес за кореспонденция: гр. София - 1547, ул. „Бяло Море“ № 8, e-mail: benicheva_fb@yahoo.com и bonchev_e@abv.bg

Искането беше разгледано при спазване на ЗДОИ, Вътрешните правила по прилагане на ЗДОИ в НЗОК № РД-16-70/05.11.2019 г. и процедурата за повторно използване на информация от общественния сектор.

Заявената за получаване информация има характер на обществена, по смисъла на чл. 2, ал. 1 от ЗДОИ. НЗОК е задължен субект, по смисъла на чл. 3, ал. 2 от ЗДОИ, който следва да осигури достъпа до поисканата информация, в случай че е налична в информационните масиви на НЗОК.

Поисканата информация попада в приложното поле на чл. 2а, ал. 1 от ЗДОИ - „повторно ползване на информация от общественния сектор“, съгласно който „Повторно използване на информация от общественния сектор е използването ѝ за търговски и нетърговски цели, различни от първоначалната цел, за която е била създадена в рамките на правомощията или функциите на организацията от общественния сектор.“

Националната здравноосигурителна каса е юридическо лице със седалище София и с предмет на дейност - осъществяване на задължително здравно осигуряване, което предоставя на здравноосигурените лица основен пакет от здравни дейности, гарантиран от бюджета му. Дейността на НЗОК се ограничава в рамките на определения ѝ със ЗЗО предмет на дейност, а именно: да управлява и разходва набраните от задължителни здравноосигурителни вноски средства. Предвид това, наличната в информационните масиви на НЗОК информация е събрана с цел заплащане на извършената и отчетена от договорните партньори дейност, а не за други цели, което се явява „повторно използване на информация от общественния сектор“ съгласно чл. 2а от ЗДОИ.

Процедурата за повторно използване на информация от общественния сектор е разписана в Глава четвърта, раздели I и II на ЗДОИ.

След направена справка от дирекция „Лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни и помощни средства“ се установи, че:

- Исканата справка се съдържа в Интегрираната информационна система (ИИС) на НЗОК във вид, формат и обем, посочени в писмо с вх. № 24-01-73 от 22.11.2022 г.;
- За да бъде изготвена исканата в заявлението информация не трябва съхранените в ИИС на НЗОК данни да бъдат допълнително обработвани и анализирани.
- Връзката между приложен лекарствен продукт и диагноза е въведена във форматите на XML файловете за електронно дистанционно подаване на договорената и извършена дейност по клинични пътеки, клинични процедури и амбулаторни процедури **от 01.04.2016 г.** Преди тази дата информация от лечебните заведения за болнична медицинска помощ за брой болни постъпва, по клинична пътека или процедура, а не към приложен лекарствен продукт. **В тази връзка и справките, с които дирекция ЛПМИДХПС разполага, съдържат информация за периода след м. април 2016 г.**
- Заболявания, за които НЗОК не предоставя данни по посоченото заявление означава, че за същите няма отчетен разход в информационната система за съответния/ те период/ и.

- В справката са Ви предоставени:

МКБ Рубрика	МКБ Диагноза	Име ЛЗ	Брой опаковки	Брой ФЛ	Стойност
----------------	-----------------	--------	------------------	------------	----------

Информация е изготвена в табличен вид, по месеци, за период от м. април 2016 г. до м. декември 2017 г. Информация за съответстващото им международно непатентно наименование (INN) и АТС, търговско наименование, лекарствена форма, количество на лекарственото вещество и брой в опаковка е публично достъпна на интернет страницата на НЗОК – www.nhif.bg, в меню „Лекарства и аптеки“, подлинк „Лекарствени продукти прилагани в болничната медицинска помощ“.

При така направените констатации и анализ, на основание чл. 41з, ал. 1, ал. 3 от ЗДОИ и ЗАПОВЕД № РД-09-1033 от 02.11.2021 г. на управителя на НЗОК, издавам настоящото решение за предоставяне на информация от общественния сектор за повторно ползване.

Настоящото Решение и Информацията, за която се предоставя достъп по това решение, ще бъдат предоставени на заявителя на посочените в заявлението e-mail адреси: bonchev_e@abv.bg и benicheva_tb@yahoo.com

Решението подлежи на обжалване по реда на Административнопроцесуалния кодекс пред Административен съд в 14-дневен срок от получаването му.

ЕМИЛ КРАВЧОВСКИ
ГЛАВЕН СЕКРЕТАР НА НАЦИОНАЛНАТА
ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА



ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

¹ WHO, Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019), 2020, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf

² Воденичаров, Ц., Попова С., Мутафова М., Шипковенска Е., Социална медицина, ИК ГорексПрес, 2013, ISBN 978-954-616-228-1, стр. 359-364

³ Pehudoff K, Mara K, 't Hoen E. What is the evidence on legal measures to improve the transparency of markets for medicines, vaccines and other health products (World Health Assembly resolution WHA72.8)? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 (Health Evidence Network (HEN) synthesis report 73)

⁴ Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, обн. - ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., последно доп., бр. 62 от 05.08.2022 г., в сила от 05.08.2022 г.

⁵ Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, et al. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European union: the case of biosimilar monoclonal antibodies. Front Pharmacol. 2016;7(7):193.

⁶ United Nations. Resolution A/RES/70/1 adopted by the General Assembly, Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development, 2015, p. 16

⁷ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, EUR-Lex, accessed on Jan, 3th 2023, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20121116:EN:PDF>

⁸ ЕМА, Биоподобните лекарства в ЕС, Информационно ръководство за медицински специалисти, 2019

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_bg.pdf

⁹ Стоименова, А., Антонов, Л., Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти, Годишник по болнична фармация I, 2015, № 1, 16-24

¹⁰ Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, EUR-Lex, accessed on Jan, 3th 2023 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20220128&from=EN>

¹¹ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, EUR-Lex, accessed on Jan, 3th 2023

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02007R1394-20190726&from=EN>

¹² CMDh, Overview Of Biological Active Substances Of Non-Recombinant Origin, Doc. Ref.: CMDh/321/2014, Rev.2, January 2016, accessed on Jan, 3th 2023

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_321_2014_Rev02_2016_01.pdf

¹³ World Health Organization. WHO Technical Report Series, 63th Report (No. 987) - Annex 4. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology (Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, ed. WHO Technical Report Series. Geneva, Switzerland, 2013

-
- ¹⁴ Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013 Dec;11(3):1-11. doi: 10.1016/S1359-6349(13)70001-6. PMID: 26217160; PMCID: PMC4048039.
- ¹⁵ Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus.* 2009 Jan;2(Suppl_1):i27-i36. doi: 10.1093/ndtplus/sfn177. PMID: 19461855; PMCID: PMC2638545.
- ¹⁶ Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecularweight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;11(1):11-7
- ¹⁷ WHO, Guidelines on evaluation of biosimilars, Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977, 2022, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3---who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars---sj-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2_1&download=true
- ¹⁸ Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications, 19 August 2019, EMA/940451/2011, accessed on Jan, 3th 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en.pdf
- ¹⁹ Benisheva T., Trendafilova P., Legislative background for marketing authorisation of the biosimilar medicinal product in the EU, *Management In Health Care Practice*, Hans Jacobs Publishing Company, 2008, ISBN 978-3-89918-175-3, 233-246
- ²⁰ Conner J, Wuchterl D, Lopez M, et al. The biomanufacturing of biotechnology products. In: Shimasaki C, ed. *Biotechnology Entrepreneurship: Starting, Managing, and Leading Biotech Companies*. Waltham, MA: Academic Press; 2014:351-385
- ²¹ Carton JM & Strohl WR. Protein therapeutics (introduction to biopharmaceuticals). In: Ganellin JR, Jefferis R, Roberts SM eds. *Introduction to biological and small molecule research and development*, Academic Press, 2013: 127-59.
- ²² EMA, European medicines regulatory network, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network#brochure-on-the-european-regulatory-system-for-medicines-section>
- ²³ Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products, *EUR-Lex*, accessed on Jan, 3th 2023
- ²⁴ Петрова Г., и колектив, Социална фармация и фармацевтично законодателство, Инфофарма ЕООД, 2017
- ²⁵ EMA, Committees, working parties and other groups, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups>
- ²⁶ EMA, Biologics Working Party, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/biologics-working-party>
- ²⁷ EMA, Biosimilar Medicinal Products Working Party, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/biosimilar-medicinal-products-working-party>
- ²⁸ EMA, Vaccines Working Party, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/vaccines-working-party>

-
- ²⁹ EMA, Haematology Working Party, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/haematology-working-party>
- ³⁰ EMA, Product-specific biosimilar guidelines, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
- ³¹ EMA, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product-or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products“, EMA/168402/2014, accessed on Jan, 3th 2023
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf.
- ³² EMA, List of medicines under additional monitoring, accessed on Jan, 3th 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
- ³³ WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. PPRI Multilanguage Glossary of Pharmaceutical Terms. Update 2019. Vienna 2019. Accessible at
https://ppri.goeg.at/about_translations
- ³⁴ World Health Organization. Regional Office for Europe. (2018). Medicines reimbursement policies in Europe. World Health Organization. Regional Office for Europe.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342220>
- ³⁵ Council Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems, EUR-Lex, accessed on Jan, 3th 2023
- ³⁶ World Health Organization. (2020). WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies, 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335692>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- ³⁷ Kanavos, P., Fontrier, A., Gill, J., Efthymiadou, O., Boekstein, N., The Impact of External Reference Pricing within and across Countries, London School of Economics, DOI:
<https://doi.org/10.21953/lse.m0bluqcv10g6>
- ³⁸ World Health Organization. (2021). External reference pricing: WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies: a plain language summary. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341894>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- ³⁹ European Commission, External reference pricing of medicinal products: simulation-based considerations for cross-country coordination, Final Report, 2014
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/EPR_reimbursement_medicinal_products_en_2.pdf
- ⁴⁰ World Health Organization. (2021). Internal reference pricing: WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies: a plain language summary. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341895>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- ⁴¹ Medicines for Europe, Biosimilar Medicines Group, 2020 Market Review, European Biosimilar Medicine Markets – Policy Overview, Issued in March 2021
<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/03/Biosimilar%20Market%20Review-Final.pdf>

-
- ⁴² Medicines for Europe, Biosimilar Medicines Group, 2017 Market Review, European Biosimilar Medicine Markets – Policy Overview, Issued in June 2017
<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/09/Market-Review-biosimilar-medicines-market-2017.pdf>
- ⁴³ Zimmermann N, Haasis MA (2021): PPRI Pharma Brief: Cyprus 2021. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) Pharma Briefs Series. Gesundheit Österreich (GÖG / Austrian National Public Health Institute), Vienna
- ⁴⁴ Meli S, Magrin Sammut S (2022): PPRI Pharma Brief: Malta 2021. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) Pharma Briefs Series. Gesundheit Österreich GmbH (GÖG / Austrian National Public Health Institute), Vienna
- ⁴⁵ Yfantopoulos, J., Chantzaras, A., Drug Policy in Greece, Value in Health Regional Issues 16(2018), 66-73
<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.06.006>
- ⁴⁶ Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaied W, Toumi M. Overview of external reference pricing systems in Europe. J Mark Access Health Policy. 2015 Sep 10;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.27675. PMID: 27123181; PMCID: PMC4802694.
- ⁴⁷ le Polain M, Franken M, Koopmanschap M, Cleemput I. Drug reimbursement systems: international comparison and policy recommendations. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2010. KCE Reports 147C. D/2010/10.273/90
- ⁴⁸ Euripid Guidance Document on External Reference Pricing (ERP), Final Version 8.1 of 31 July 2018, Ref. Ares(2018)4050003 - 31/07/2018
- ⁴⁹ EMA, Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, EMA/627319/2022, 19 September 2022, accessed on Jan, 3th 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf
- ⁵⁰ Taberner J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 2016;1:e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142
- ⁵¹ Lyman GH, Balaban E, Diaz M, Ferris A, Tsao A, Voest E, Zon R, Francisco M, Green S, Sherwood S, Harvey RD, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology. J Clin Oncol. 2018 Apr 20;36(12):1260-1265. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4893. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29443651.
- ⁵² Nahleh Z, Lyman GH, Schilsky RL, Peterson DE, Tagawa ST, Chavez-MacGregor M, Rumble RB, Gupta S. Use of Biosimilar Medications in Oncology. JCO Oncol Pract. 2022 Mar;18(3):177-186. doi: 10.1200/OP.21.00771. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041524.
- ⁵³ Закон за здравното осигуряване, Обн. - ДВ, бр. 70 от 19.06.1998 г.; последно изм., бр. 62 от 05.08.2022 г., в сила от 01.08.2022 г.
- ⁵⁴ Закон за здравето, Обн. - ДВ, бр. 70 от 10.08.2004 г.; в сила от 01.01.2005 г.; последно изм., бр. 104 от 30.12.2022 г., в сила от 01.01.2023 г.
- ⁵⁵ Закон за лечебните заведения, Обн. - ДВ, бр. 62 от 09.07.1999 г.; последно изм., бр. 104 от 30.12.2022 г., в сила от 01.01.2023 г.

⁵⁶ Закон за обществените поръчки, Обн. - ДВ, бр. 13 от 16.02.2016 г., в сила от 15.04.2016 г.; последно доп., бр. 62 от 05.08.2022 г., в сила от 05.08.2022 г.

⁵⁷ Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г., Обн. - ДВ, бр. 40 от 30.04.2013 г., в сила от 30.04.2013 г.; последно изм. и доп., бр. 28 от 06.04.2021 г.

⁵⁸ Наредба № 4 от 04.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти, Обн. - ДВ, бр. 21 от 20.03.2009 г.; последно изм., бр. 85 от 25.10.2022 г., в сила от 25.10.2022 г.

⁵⁹ Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с увреждания, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, Обн. - ДВ, бр. 24 от 31.03.2009 г.; последно изм. и доп., бр. 49 от 30.06.2022 г., в сила от 01.07.2022 г.

⁶⁰ Наредба № 34 от 25.11.2005 г. за реда за заплащане от държавния бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, Обн. - ДВ, бр. 95 от 29.11.2005 г.; последно доп., бр. 48 от 28.06.2022 г.

⁶¹ Постановление № 146 на МС от 09.06.2015 г. за създаване на Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване“, Обн. - ДВ, бр. 44 от 16.06.2015 г., последно доп., бр. 58 от 26.07.2016 г., в сила от 01.01.2017 г.

⁶² Бенишева Т., Бончева Е., Исторически преглед и анализ на процесите на ценообразуване и реимбурсиране на лекарствата и въвеждане на оценката на здравните технологии в България – I част, Здравна политика и мениджмънт, 2017, том 17, №3, ISSN 1313-4981, стр.

⁶³ Министерство на здравеопазването, Процедури по ЗОП на Централния орган за покупки в сектор „Здравеопазване“ (ЦОПСЗ), достъпен на 17.01.2023 г.

<https://www.mh.government.bg/bg/profil-na-kupuvacha/ramkovi-sporazumeniya-copsz/>

⁶⁴ Българско онкологично научно дружество, Приложение на биологичните лекарства в онкологията, Национални медицински стандарти за системно лекарствено лечение, оценка на лечебен ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни, Национално консенсусно решение 2017/2018, Списание на Българско онкологично дружество по онкология, стр. 36

⁶⁵ Наредба за условията и реда за работа на Комисията по цените на лекарствата към Министерството на здравеопазването, Приета с ПМС № 159 от 31.07.2000 г., ДВ, бр. 65 от 08.08.2000 г., отм., бр. 100 от 30.11.2007 г., в сила от 30.11.2007 г.

⁶⁶ Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г., Обн. - ДВ, бр. 40 от 30.04.2013 г., в сила от 30.04.2013 г.; изм. и доп. ДВ, бр. 26 от 29.03.2019 г.

⁶⁷ Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г., Обн. - ДВ, бр. 40 от 30.04.2013 г., в сила от 30.04.2013 г.; изм. и доп. ДВ, бр. 94 от 13.11.2018 г.

⁶⁸ Промени в правилата на ценообразуване при лекарствата след 29 март 2019 г. Чернева, Д., Бенишева, Т. 1, сп. „Здравна политика и мениджмънт“, 2020 г.

-
- ⁶⁹ Silins J, Szkultecka-Dębek M. Drug Policy in Latvia. Value Health Reg Issues. 2017 Sep;13:73-78. doi: 10.1016/j.vhri.2017.08.006. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29073995.
- ⁷⁰ Romania - Radu CP, Pana BC, Furtunescu FL. Drug Policy in Romania. Value Health Reg Issues. 2018 Sep;16:28-32. doi: 10.1016/j.vhri.2017.11.003. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29704726.
- ⁷¹ Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keurleber S, Claus B, Dimitrova M, Petrova G, Sović-Brkičić L, Slabý J, Šebesta R, Laius O, Karr A, Beck M, Martikainen JE, Selke GW, Spillane S, McCullagh L, Trifirò G, Vella Bonanno P, Mack A, Fogele A, Viksna A, Władysiuk M, Mota-Filipe H, Meshkov D, Kalaba M, Mencej Bedrač S, Fürst J, Zara C, Skiöld P, Magnússon E, Simoens S. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. PLoS One. 2017 Dec 28;12(12):e0190147. doi: 10.1371/journal.pone.0190147. PMID: 29284064; PMCID: PMC5746224.
- ⁷² Kanavos, P., Fontrier, A., Gill, J., Kyriopoulos, D., The Implementation of External Reference Pricing within and across Country Borders, London School of Economics, 2017, DOI: <https://doi.org/10.21953/lse.y1tbizsxl3n>
- ⁷³ НСЦРЛП, Годишен доклад на Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2013 г., приет на заседание № 56 на НСЦРЛП, проведено на 27.02.2014 г. https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/Godishen%20doklad.pdf
- ⁷⁴ НСЦРЛП, Доклад за дейността на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, 2014 г. https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/Doklad-2014-final.pdf
- ⁷⁵ НСЦРЛП, Доклад за дейността на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за периода януари – декември 2015 г. https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4%20%D0%9D%D0%A1%D0%A6%D0%A0%D0%9B%D0%9F-2015.pdf
- ⁷⁶ НСЦРЛП, Доклад за дейността на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за периода януари – декември 2016 г., приет на заседание проведено на 23.02.2017 г., Протокол № 212 https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2016/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4-2016.pdf
- ⁷⁷ НСЦРЛП, Годишен доклад на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2017 г., приет на заседание, проведено на 22.02.2018 г., Протокол № 267 https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2018/01.03.2018/Doklad_2017.pdf
- ⁷⁸ НСЦРЛП, Годишен доклад на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2018 г., приет на заседание, проведено на 21.02.2019 г., Протокол № 320 https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2019/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4_2018-%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%87%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD.pdf
- ⁷⁹ НСЦРЛП, Годишен доклад на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2019 г., приет на заседание, проведено на 20.02.2020 г., протокол № 372 https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2020/26.02.2020/DOKLAD-2019_compressed.pdf
- ⁸⁰ НСЦРЛП, Годишен доклад на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2020 г., приет на заседание, проведено на 25.02.2020 г., Протокол № 427 https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2021/02.03.2021/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4_2020-

[%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%87%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD.pdf](#)

⁸¹ НСЦРЛП, Годишен доклад на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти за 2021 г., приет на заседание, проведено на 24.02.2022 г., Протокол № 484/24.02.2022 г.

https://www.ncpr.bg/images/Godishni_dokladi/2022/28.02.2022/%D0%93%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%88%D0%B5%D0%BD_%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4_2021-%D0%9D%D0%A1%D0%A6%D0%A0%D0%9B%D0%9F.pdf

⁸² EMA, Download medicine data, European public assessment reports (EPAR), accessed on Jan, 13th 2023

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section)

⁸³ НСЦРЛП, Архив регистри, 02.12.2022, достъпен 13.01.23 г.

<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/archive.xhtml>

⁸⁴ НЗОК, Списък с лекарствени продукти, които НЗОК заплаща по реда на Наредба № 10/2009г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с увреждания, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК в сила от 16 декември 2022 г.

https://www.nhif.bg/bg/medicine_food/medical-list/2022

⁸⁵ НЗОК, Лекарствени продукти, прилагани в болничната медицинска помощ, в сила от 16 декември 2022 г.

https://www.nhif.bg/bg/medicine_food/hospital-drugs

⁸⁶ Berger M, Shankar V, Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci.* 2002;324(1):14–30.

⁸⁷ Konstantinidou S, Papaspiliou A, Kokkotou E. Current and future roles of biosimilars in oncology practice. *Oncol Lett.* 2020 Jan;19(1):45-51. doi: 10.3892/ol.2019.11105. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31897113; PMCID: PMC6923870.

⁸⁸ Kamusheva M., Georgieva V., Marinov L., Boncheva E., Milushewa P., Grigorova P., Marinov K. & Petrova G., (2021) Volume and trends of adalimumab and pembrolizumab reimbursed market: the Bulgarian perspective, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 35:1, 1777-1790, DOI: 10.1080/13102818.2021.2019116

⁸⁹ Бозукова, М., Шарков, А., Общественият поръчки в здравеопазването в България – начин на употреба, 2022, Български институт за правни инициативи, ISBN 978-619-91738-4-8, стр. 12-14 секторен анализ

⁹⁰ European Commission, Union Register of medicinal products for human use, Mabthera, Утвърдена кратка характеристика, последна актуализация 17.8.2022 г.

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h067.htm>

⁹¹ Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания, Българско медицинско сдружение по хематология, Списание Хематология, том LI , бр. 3-4, 2015.

⁹² Institut national de la santé et de la recherche médicale, The portal for rare diseases and orphan drugs

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>

⁹³ Morrison VA, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Shih HC, Hennenfent K, Eaddy M, Shou Y, Galaznik A. Economic burden of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma treated in the USA. *Future Oncol.* 2018 Oct;14(25):2627-2642. doi: 10.2217/fon-2018-0267. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29911900.

⁹⁴ Waweru C., Kaur S., Sharma S., Mishra N.; Health-Related Quality of Life and Economic Burden in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125909>

⁹⁵ Фармакотерапевтичното ръководство по клинична хематология, прието с НАРЕДБА № 3 от 19 септември 2019 г. на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (ДВ, бр. 79 от 2019 г., изм. и доп. ДВ, бр. 2 от 2022 г.)

⁹⁶ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.

⁹⁷ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.

⁹⁸ Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M. & Buske C., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015.

⁹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), B-cell Lymphomas, Version 5.2022
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480->

¹⁰⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1. 2022
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>

¹⁰¹ GlobalData, PharmOnline International (POLI) database, Last accessed on 16.01.2023
<https://www.globaldata.com/marketplace/pharmaceuticals/pharmaceutical-prices-poli-insights-package/>

¹⁰² European Commission, Union Register of medicinal products for human use, Blitzima, утвърдена кратка характеристика, последна актуализация 10.11.2022 г.
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1205.htm>

¹⁰³ НЗОК, ЗДОИ, Справки за лекарствени продукти за болници, Извън стойността на КП/АПР - по РЗОК, лечебни заведения и МКБ код на заболяването
<https://www.nhif.bg/bg/nzok/medicine/5>

¹⁰⁴ European Commission, Union Register of medicinal products for human use, Gazyvaro, утвърдена кратка характеристика, последна актуализация 01.09.2022 г.
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h937.htm>

¹⁰⁵ European Commission, Union Register of medicinal products for human use, Imbruvica, утвърдена кратка характеристика, последна актуализация 16.11.2022 г.
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h945.htm>

¹⁰⁶ European Commission, Union Register of medicinal products for human use, Venclyxto, утвърдена кратка характеристика, последна актуализация 20.10.2022 г.
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm>