

ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗИ В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Н. Николов¹, М. Панчовска² и Зл. Коларов³

¹Ревматологично отделение, Медицински университет – Плевен

²Катедра „Пропedeutика на вътрешните болести“, Медицински университет – Пловдив

³Клиника по ревматология – София

Резюме. Болестите на опорно-двигателния апарат предизвикват все по-голям интерес сред широката медицинска общност и обществото поради голямото им разпространение, риска от инвалидизация, значителния напредък на клиничната и научната медицина и на фармацевтичната наука и индустрия и не на последно място – поради високата цена на лечението им. Повишената средна продължителност на живота, съчетана с редица фактори на средата, и индивидуални, социални и генетични особености на различните нации изведоха на преден план неглижирани доскоро заболявания като остеоартроза и остеопороза. Според оценката на Световната здравна организация (СЗО) от 2003 г. мускулно-скелетните заболявания са най-честата причина за инвалидизиране, ограничаващи способността на индивида да изпълнява ежедневните си задължения и да участва в обществения живот и трудовата заетост. Близо една четвърт от европейците страдат от някаква форма на артрит или мускулно-скелетни заболявания (Евробарометър, 2003 г.). Поради това СЗО обяви годините от 2000 до 2010 за десетилетие на ревматичните болести. Зададе се логичният въпрос, колко струват на обществото диагностиката, лечението и рехабилитацията на ревматично болните. Интересът към фармакоикономическите анализи датира от 70-те години на XX в. и търпи бърз напредък през последните години. Във връзка с огромната социална и финасова значимост на ревматичните заболявания правителствата и здравните министерства на много държави по света и в Европа финансират мащабни проучвания на тази тема. Обзорът насочва вниманието върху икономическите и клиничните аспекти на ревматичните болести и анализира резултатите от проучванията в тази насока, проведени през последните години.

Ключови думи: фармакоикономически анализ, ревматични болести, разходи за лечение

N. Nikolov, M. Panchovska and Zl. Kolarov. ECONOMIC ANALYSIS IN RHEUMATOLOGY

Summary. Diseases of the musculoskeletal system cause a growing interest among the general medical community and society due to their wide distribution, the risk of disability, significant advances in science and clinical medicine and pharmaceutical science and industry, and last but not least – the high cost of their treatment. Increased life expectancy combined with a number of environmental factors and individual, social and genetic peculiarities of different nations brought to the fore previously neglected diseases such as osteoarthritis and osteoporosis. According to the evaluation of the World Health Organization (WHO) in 2003 musculoskeletal disorders are the most common cause of disability, limiting an individual's ability to perform daily tasks and to participate in public life and employment. Nearly a quarter of Europeans suffer from some form of arthritis and musculoskeletal diseases (Eurobarometer 2003). Therefore, the WHO declared the years 2000 to 2010 the decade of rheumatic diseases. The logical question was asked: How much do diagnosis, treatment and rehabilitation of rheumatic diseases cost to the society? Interest to pharmacoeconomic analysis dates from the 70s and experienced rapid progress in recent years. In connection with the enormous social and financial importance of rheumatologic diseases governments and health ministries in many countries around the world and in Europe funded major studies on this topic. This review focuses on economic and clinical aspects of rheumatic diseases and analyzes the results of studies in this field carried out in recent years.

Key words: pharmacoeconomic analysis, rheumatic diseases, treatment costs

Поради ограничените финансови и материални ресурси на здравеопазването в национален и световен мащаб през последните десетилетия е подчертан интересът към оценката на икономическата ефективност и цената на лечението на всяка болест. Негов израз е създаването на наци-

онални и международни програми в областта на здравеопазването, анализиращи общи и специфични методологични, организационни и клинични аспекти при лечението на болестите от всяка клинична специалност. Водеща в този процес, включващ анализ, оценка и препоръки, е иконо-

мическата преценка на лечебнодиагностичния процес, при която се сравняват разходите и последиците от различните лечебни стратегии [9]. По препоръка на Северните ревматологични дружества (Nordic Rheuma Council – NRR) през 2008 г. е проведено мащабно проучване, финансирано от Съвета на министрите на северните нации, за социалните и личните разходи при болни от артрит и други ревматични болести от скандинавските страни. Подробно са анализирани заболяемостта и разходите за поставяне на диагнозата и лечението на болестите на опорно-двигателния

апарат на северните народи, за да се оцени прогнозата, да се планират разходите и да се подобри организацията при диагностиката и лечението им. В скандинавските страни общите разходи за ревматичните болести са от 6 до 10% от брутния вътрешен продукт за периода 1996-2005 г. [25]. В България през 2010 г. за лекарствени продукти са похарчени 959 463 873 евро, като само 0.34% от тях са за синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични средства [26]. Структурата на разходите е представена в следващата класификация:

КЛАСИФИКАЦИЯ НА РАЗХОДИТЕ ПРИ РЕВМАТИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ:

I. ПРЕКИ (ДИРЕКТНИ) РАЗХОДИ

1. РАЗХОДИ ЗА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

A) ИЗВЪНБОЛНИЧНИ РАЗХОДИ:

- Посещения при лекар (като цяло и/или специалисти)
- Амбулаторна хирургия
- Посещения в спешно отделение
- Използване на рехабилитационни услуги (физиотерапевти, ерготерапевти, социални работници

и др.)

- Медикаменти (предписани или без рецепта)
- Диагностика и/или терапевтични процедури (образни изследвания, лабораторни тестове)
- Медицински изделия и помощни средства

B) РАЗХОДИ, НЕЗАВИСЕЩИ ОТ ПАЦИЕНТА:

- Нужда от спешна извънболнична хирургична намеса
- Нужда от спешна хирургична намеса в болница
- Нужда от продължителен болничен престой (звена за рехабилитация, старчески домове и др.)
- Нужда от спешни здравни заведения

2. ЛИЧНИ РАЗХОДИ:

- Пътни разходи
- Изгубено от пациента време
- Изгубено от придружителя време

3. ДРУГИ ПРЕКИ РАЗХОДИ, СВЪРЗАНИ С БОЛЕСТТА:

- Здравни услуги в дома
- Екологични адаптации, ремонти в дома
- Медицинско оборудване, устройства (без рецепта)
- Алтернативна терапия

II. НЕПРЕКИ (ИНДИРЕКТНИ) РАЗХОДИ

1. ПРОМЯНА НА ЖИЗНЕНИЯ СТАТУС:

- Преместване в старчески или в нов дом
- Услуги за домашни грижи

2. РАЗХОДИ, СВЪРЗАНИ СЪС ЗАЕТОСТТА:

– Загуба на производителност за заетите лица или хората, които се грижат за тях. Разходи за пенсии и осигуровки

- Алтернативни разходи (изгубен шанс за себе си или семейството, ограничения)
- Загубени заплати

3. ЛИЧНИ РАЗХОДИ:

- Разходи за себе си или семейството
- Нематериални разходи
- Влошаването на качеството на живот на пациента, семейството, настойника, приятелите
- Промени в начина на живот, ограничения, задръжки.

Преките разходи за ревматичните заболявания се финансират от държавния бюджет, здравните каси, доброволните осигурителни и застрахователни фондове и от лични средства.

Непреките разходи трудно могат да бъдат изчислени, тъй като са свързани с промяната на начина на живот както на пациента, така и на семейството му, с трудовата заетост и временната нетрудоспособност на болния. Включват и разходите за промяна на градската инфраструктура, свързани с подобряване на социалния достъп на инвалидизирани болни [25].

Терминът фармакоикономика отразява икономическата оценка на фармацевтичните продукти. При разглеждането на разходите и последствията от едно лечение на преден план излизат директните разходи. Всъщност икономическите разходи и финансовата рамка са много по-широки. Ако новото лекарство е по-ефективно от възприетата до момента терапия, може да се реализират икономии от други разходи в сферата на здравеопазването, напр. намаляване на броя на хоспитализациите и на пролежаните дни в болницата. Друг пример: ако новото лекарство е с по-добър профил на безопасност, ще се използват по-малко допълнителни лекарства и процедури за преодоляване на нежеланите лекарствени събития.

Формите на фармакоикономическата оценка са три:

Първата анализира ефективността на разходите (cost effectiveness analysis – CEA). Резултатите са измерени в най-очевидните единици (дни нетрудоспособност, дни, проведено лечение в болница, и др.), отчитащи ефекта от лечението. Изборът на мерните единици зависи от клинична област, обект на съответната фармакоикономическа оценка. Например: при животоспасяваща терапия, като лечение на хроничната бъбречна недостатъчност, най-подходящата мярка за оценка на ефективността са годините удължен живот на болния. От друга страна, при болестни единици като астма, най-подходящата мярка са "астма дни" или "симптом свободни дни". Уместно е да се включи и анализ на разходите и последствията. Той отчита както икономическите показатели, така и финансовите показатели на последствията от лечението.

Втората форма на оценка анализира полезността на разходите (cost utility analysis –

CUA). При този метод състоянието на здравето се оценява по отношение на сравнените финансови стойности, отнесени към индивидуалните особености на здравната и социалната политика на всяка държава. В този случай предимството на един лечебен курс над друг може да се изрази чрез оценка на качеството на коригираните години живот (quality-adjusted life year – QALY). Използването на общ показател като QALY дава възможност да сравним количеството на средствата, вложени в различни области на здравеопазването.

Третата форма анализира разходите и ползите (cost benefit analysis – CBA). При този фармакоикономически метод различните последици се оценяват една спрямо друга според паричната им стойност. Всъщност CBA е най-широката форма на икономическа оценка, тъй като разходите и финансовите последици се изразяват в една и съща единица – пари. Поради това може да се оцени дали общите разходи от лечението са оправдани като обща стойност на обезщетенията в социален аспект. Това отличава CBA от CEA и CUA, където оценката за стойността на лечението изисква съотношение и на ползата (напр. quality-adjusted life year QALY) [8].

Австралия е първата юрисдикция, която използва фармакоикономически проучвания като част от процеса при вземане на решение за въвеждане на нови лекарства в клиничната практика. От 1993 г. икономическият анализ е задължително изискване за информация, предоставена от производителите на лекарства на Фармацевтичния консултативен комитет (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC), орган, който преценява дали новите лекарства отговарят на националните изисквания, формулирани във Фармацевтичния график на обезщетенията (Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS). Включването на даден медикамент в списъка на PBS гарантира, че той ще бъде реимбурсиран от австралийската здравноосигурителна система [6].

В някои други държави, като Англия, Германия, Унгария, Холандия и Португалия, фармакоикономическите проучвания се използват само за определени нови лекарства. В Холандия например фармакоикономическо проучване се изисква само в случаите, когато производителят твърди, че не е необходимо препара-

тът да бъде сравнен със съществуващите други препарати, след представени доказателства по схемата в ценообразуването. В областта на мускулно-скелетните заболявания Организацията за клинични проучвания и измерване на резултатите в ревматологията (Outcome Measures in Rheumatology – OMERACT) е разработила концепция за икономически проучвания при ревматоиден артрит. Те дават препоръки за внедряване в клиничната практика на доказали ефективността си терапевтични стратегии, перспективата за остойностяване на лечението, измерване и съпоставка с оценката на здравните резултати и характеризирание на несигурността на съответната терапия. Съществуват опити от страна и на изследователите за стандартизиране на икономическите методи за оценка на новите лечебни средства [3].

Друг основен фармакоикономически момент е, че при вземане на решение трябва да се уточни какво означава добра себестойност или по-конкретно – каква е праговата стойност или максималната готовност за заплащане на болестна единица за подобряване на индекса QALY (quality-adjusted life year). Изследователите от Националния институт за клинични постижения (National Institute for Clinical Excellence – NICE) от Обединеното кралство предполагат, че важната стойност за вземане на позитивни решения е периметърът от 20 000-30 000 £ QALY [23]. Това твърдение е било потвърдено от емпирични проучвания на решенията, взети от NICE [7].

Съобразно избраната от нас тема възниква логичният въпрос: Какви са фармакоикономическите аспекти на новите лекарствени средства в ревматологичната практика? От фармакоикономическа гледна точка анти-ТНФ са широко проучени както при ревматоиден артрит, така и при други ревматични болести. Например проучването ATTRACT (Anti-Tumour Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) установява, че за две години пределната цена на QALY при лечението с инфликсимаб е 34 800 £, или 29 900 £ на QALY, ако се включи и ръстът на производителността [17]. Този резултат е близък до прага от около 30 000 £ (55 000 €) на QALY, определени от NICE. Същата институция – NICE, и някои изследователи са оценили ефективност-

та на разходите на три различни анти-ТНФ препарати в Швеция [2]. Разликите са минимални, около прага от 50 000 € на QALY. Това подсказва, че въз основа на икономическата ефективност на лечението на ревматоидния артрит с анти-ТНФ препарати значителен брой здравни законодателства, оторизирани да вземат решения, са готови да заплатят биологичната терапия. При сравняване на няколко икономически модела на приложение на инфликсимаб Drummond и сътр. установяват, че резултатите граничат с предположенията [10]. Съществени са данните, че анти-ТНФ препаратът поддържа клиничните ефекти в дългосрочен план и при оттегляне от лечението последствията за пациента са тежки.

При анализирание на цитираните данни е уместно да се има предвид, че методологичната неопределеност и различията затрудняват сравнението на резултатите от фармакоикономическите проучвания, оценяващи различни препарати. Надеждността на оценките за ефективността на разходите може да се подобри в голяма степен чрез използване на дългосрочни данни за клиничната ефикасност на съответните лекарства. Тези данни могат да се получат от допълнителни фармакоикономически проучвания.

Освен при лечението на ревматоидния артрит през последните години се появяват данни за ефективността на разходите за анти-ТНФ и при други болести. В тази насока Kobelt и сътр. [18] установяват, че QALY при лечението на анкилозиращ спондилит с инфликсимаб във Великобритания цената е 35 400 £, при обществени очаквания 73 000 £, с включени разходи само за здравеопазване. Резултатите от различните проучвания се различават значително в зависимост от направените предположения. В Англия и Уелс например NICE счита, че COX2 селективните инхибитори не трябва да се прилагат рутинно при болни от ревматоиден артрит и остеоартроза, а трябва да се прилагат при болни с висок риск от сериозни стомашно-чревни нежелани ефекти [21]. В случаите на лечение на ревматоидния артрит с анти-ТНФ препарати ограниченията се отнасят до последователността на прилагане на различните променящи болестната активност препарати. Например утвърдена клинична практика е анти-

ТНФ препарати да се прилагат при болни без ефект от лечението с едно или две променящи болестната активност противоревматични средства, включително метотрексат [11].

Честотата на ревматоидния артрит (РА) е 0,3-3% в различните региони на света. В някои държави честотата му е 0,1% [11]. През 1994 г. разходите за лечение на РА в САЩ са 0,3% от БВП. Преките разходи са от 25 до 50%. Трябва да се има предвид, че цитираните данни не включват скъпоструващите биологично активни препарати, тъй като по това време те не са приети като рутинна лечебна практика при лечението на РА. Значителен брой проучвания доказват, че ранното включване на биологичните препарати при лечението на РА въпреки високата си цена намалява дългосрочните преки и косвени разходи. Това оправдава тяхното приложение при лечението на болестта. Най-прецизният метод за оценка на разходите, установен от голям брой проучвания, е оценката на функционалната активност на болния, измерена с Въпросник за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire – HAQ), разработен през 1978 г. от James F. Fries и сътр. от Станфордския университет. След редица корекции засега той е най-прецизният метод за оценка на физическото и здравното състояние и качеството на живот на ревматично болния. Интересно замислен и прецизно изпълнен фармакоикономически анализ установява, че влошаването на HAQ повишава, а подобряването понижава разходите по лечението на болестта. От цитираните данни следва логичният изход, че лечебни средства, които подобряват функционалното състояние на болния, вероятно ще намалят разходите, свързани с болестта. Подобриенето на функционалното състояние подобрява и качеството на живот на болния, което е основен показател за оценка на изразходваните средства [16].

Разработени са различни методи за оценка на разходите при лечението на ревматичните болести. Human capital approach (HCA) анализира загубата на трудова продуктивност и отсъствията от работа поради болест от гледна точка на болния. Отчита се, че икономическите загуби продължават до отзвучаване на болестта и последващото възстановяване на трудова заетост. Friction cost approach (FCA) оце-

нява същите фактори, но от гледна точка на работодателя. В двата вида оценка времето, пропуснато от работа поради болест, умножено по заплатата на засегнатото лице, отразява непреките разходи за болестта [1].

Интересни са резултатите от проучване, проведено в 24 изследователски центъра в Германия. Отчитат се преките и косвените разходи за лечението на болни от РА, анкилозиращ спондилит (АС), псориазиращ артрит (ПсА) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Логично разходите, отчетени с HCA, са значително по-големи от отчетените с FCA. Годишните преки разходи при болните от РА са 4737 €, годишните непреки разходи са 10 900 € при оценката им чрез HCA и 3162 € при оценката им чрез FCA [12].

Високата цена често ограничава прилагането на инхибитори на ТНФ при лечението на РА. Доказано е, че невъзможността за приложение на биологични средства налага лечение за артрит с други средства, като глюкокортикостероиди и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Въпреки че разходите за лечение с тези средства са ниски, лечението на нежеланите им ефекти може да бъде скъпо. Следователно и тези възможни разходи трябва да бъдат включени при цялостна оценка на разходите за лечение. При НСПВС трябва да се включват всички разходи, свързани с диагностиката, лечението и предотвратяването на нежеланите лекарствени реакции от страна на стомашно-чревния тракт като перфорация или кървене и други нежелани лекарствени ефекти от страна сърдечно-съдовата и чернодробната система. При кортикостероидите трябва да се включат глюкокортикостероид-индуцираната остеопороза, ранната атеросклероза и потенциалните други странични ефекти. Съществено е, че ранното и навременно включване на новите терапевтични стратегии намалява значително необходимостта от ортопедична хирургична намеса, което е важен фактор при цялостната оценка на стойността от лечение с авангардните лечебни стратегии [24].

Въвеждането на лечението с анти-ТНФ препарати през последните 15 години постави началото на нова ера на лечение на възпалителните ставни заболявания. Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab и Golimumab са

одобрените анти-ТНФ препарати за лечение на РА. Съществуват резерви по отношение ефективността на разходите при прилагането на различните анти-ТНФ препарати, породени от факта, че лечението с тях е твърде скъпо и нееднакво ефективно. Без лечение с анти-ТНФ или COX-2 инхибитори годишните преки разходи за лечението на болен от РА в САЩ са 7708 \$, а косвените – 7845 \$ [19].

Разходите за лечение на хроничните болести, в частност на РА, са от съществена икономическа значимост за болния, здравноосигурителната система на съответната страна и за обществото като цяло. Общите разходи за лечението на РА се изчисляват на 15 000 € за година: 5000 € преки и 10 000 € непреки разходи [20]. Друг подробен анализ подчертава, че водещи са разходите за болничната помощ, които са 50% от преките разходи [20]. В детайли се оценяват и разходите за лечение, тъй като се очаква да нараснат с въвеждането на скъпите биологични препарати. Годишните разходи за синтетичните променящи болестната активност средства варират от 160 до 5000 € за болен, а разходите за съвременните биологични продукти достигат до 20 000 € (100-125% от общите разходи). Икономически най-ефективното променящо болестната активност средство е сулфасалазин, последвано от метотрексат и лефлуномид. При включване на биологично лечение, комбинацията етанерцепт и метотрексат се предпочита пред монотерапия с метотрексат и комбинацията на инфликсимаб и метотрексат според своята икономическа ефективност [20].

Във Великобритания NICE провежда голям брой проучвания, оценяващи клиничната ефикасност и икономическата ефективност на разходите на съществуващите технологии и иновации в здравеопазването. Проучванията показват, че медицинските технологии са икономически ефективни, когато цената пада под определен праг – под 30 000 £ (приблизително 50 000 \$), определена в промяната на качеството на живот, отчетено за година (QALY). NICE е насочила изследванията си предимно при лечението с биологични агенти – инхибитори на ТНФ, човешки интерлевкин-1-рецепторни антагонисти, анти-В-клетъчна антитела и CD4 + Т-клетъчни модулатори. NICE препоръч-

ва използването на анти-ТНФ агенти за лечение на РА, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит, както и ритуксимаб за РА. Въз основа на анализа на ефективността на разходите, лечението на РА с анакинра или абатацепт се оказва икономически неизгодно [22]. Изследователите в NICE приемат, че след спирането на лечението с един ТНФ инхибитор поради липса на ефект не трябва да се продължи лечението с друг препарат от същата група. Проучване на активен РА установява, че след лечение с адалимумаб 41% от болните (N = 5711) са с 50% подобрене на симптомите (ACR50) [5]. 33% от 899 болни, лекувани с ТНФ инхибитор, са с ACR50 отговор. ACR50 отговорът на болни, преминали на друг препарат поради токсичност, е по-нисък от този при болните, които са сменили терапията поради нежелани лекарствени събития (25% срещу 38%). Тези резултати са потвърдени от повторен анализ и при отговор ACR20 и ACR70 [4, 14, 15].

Икономическите анализи дават възможност за преценка на положителните и отрицателните резултати от лечението в перспектива за вземане на правилни клинични и финансово изгодни решения. Анализът на ефективността на разходите изисква въвеждане на много и различни по вид данни. При липса на някои данни се правят предположения. Показателите за оценка на качеството включват: проектиране на изследвания проблем, източници на вероятните оценки, данни за разходите, анализ на сензитивността на проучването и тълкуване на резултатите. Интересни са резултатите от преглед на няколко икономически анализа, свързани с две горещи икономически теми в ревматологията: ефективността на разходите от приложението на COX2 инхибитори при възпалителни ставни заболявания и ефективността на разходите при лечението на РА с анти-ТНФ агенти. Проучванията за икономическата ефективност от лечението с COX2 дават различни резултати. Едни от тях отчитат добри показатели на разходите за постигане на промяна в качеството на живота, други – значителни разходи. Анализирайки резултатите, авторите считат, че COX2 инхибиторите могат да са икономически ефективни при болни с висок риск от гастроинтестинални усложнения. Без отговор остава въпросът за едновременна-

та употреба на НСПВ и инхибитори на протонната помпа и как те могат да повлияят на фармакоикономическите резултати. За разлика от СОХ2 инхибиторите ефективността на разходите за анти-ТНФ агентите не е изследвана подробно. Две други проучвания представят модели за ефективност на разходите, които включват хипотетичен биологичен агент. Те анализират ефективността на разходите за етанерцепт в сравнение с традиционните променящи болестната активност антиревматични средства при метотрексат-резистентни и нелекувани с метотрексат болни от РА. Ефективността на разходите при лечението с етанерцепт е около 40 000 \$ за всеки болен, като се постига подобрене ACR20 в рамките на 6 месеца. Положителен е анализът на разходите и по отношение на лечението с инфликсимаб при метотрексат-резистентни болни от РА. Това показва съотношението на преки/непреки разходи, съответно 3400 и 34 000 € според QALY, в зависимост от оценяваната държава, съответно Швеция и Великобритания. Във всички проучвания е важна констатацията, че при икономическата оценка на РА непреките разходи доминират. Поради това те трябва да бъдат включени във всички бъдещи фармакоикономически анализи на болестта [13].

Икономическите анализи и прогнозите на разходите в ревматологията са важен фактор за по-добро планиране на средствата на всяка здравна система. Те са тясно свързани с клиничните резултати и ефективността при лечението на ревматичните болести. Определянето на добрия баланс между финансовата рентабилност и добрите клинични резултати гарантира доброто здраве на ревматично болните при оптимални разходи за лечение.

Библиография

1. Kavanagh, A. Economic issues with new rheumatologic therapeutics: costs of rheumatic diseases. – *Curr. Opin. Rheumatol.*, **19**, 2007, № 3, 272-276.
2. Vansback, N., A. Brennan et O. Ghatnekar. The cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis patients in Sweden. – *Ann. Rheum. Dis.*, **64**, 2005, № 7, 995-1002.
3. Wong, B. Cost-effectiveness of anti-tumor necrosis factor agents. – *Clin. Exp. Rheumatol.*, **22**, 2004, Suppl. 35, S65-S70.
4. Buch, M. H. et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. – *Arthritis Rheum.*, **57**, 2007, 448-453.
5. Bombardieri, S. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. – *Rheumatology*, **46**, 2007, 1191-1199.
6. Commonwealth of Australia Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: including Economic Analyses. Canberra: Department of Health and Community Services, 1995.
7. Devlin, N. et D. Parkin. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. – *Health Econ.*, **13**, 2004, 437-452.
8. Drummond, M. F. Pharmacoeconomics: friend or foe? – *Ann. Rheum. Dis.*, **65**, 2006, Suppl. 3, iii44-iii47.
9. Drummond, M. F. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2005.
10. Drummond, M. F., M. Barbieri et J. B. Wong. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: what makes a difference? – *Med. Decis. Making*, **25**, 2005, 520-533.
11. Harris, Ed. D. Jr. The Changing Dimension of Rheumatoid Arthritis and its Treatment. – *Bull. World Health Organiz.*, **81**, 2003, № 9.
12. Huscher, D. et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. – *Ann. Rheum. Dis.*, **65**, 2006, 1175-1183.
13. Homik, J. E. et M. Suarez-Almazor. An economic approach to health care. – *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, **18**, 2004, № 2, 203-218.
14. Hyrich, K. L. et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. – *Rheumatology*, **47**, 2008, 1000-1005.
15. Hyrich, K. L. et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. – *Arthritis Rheum.*, **56**, 2007.
16. Kavanaugh, A., S. Cohen et J. Cush. The evolving use of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. – *J. Rheumatol.*, **31**, 2004, 1881-1884.
17. Kobelt, G. et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. – *Rheumatology*, **42**, 2003, 326-335.
18. Kobelt, G. et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). – *Rheumatology*, **43**, 2004, 1158-1166.
19. Maetzl, A. et al. Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. – *J. Rheumatol.*, **30**, 2003, 891-896.

20. Merkesdal, S. et al. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. – Z. Rheumatol., 61, 2002, № 1, 219.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis – coxII Inhibitors. Technology Appraisal No. 27. London: NICE, July, 2001.
22. Scott, D. L. et S. Steer. NICE guidelines on anti-tumor necrosis factor therapy for RA. – Nat. Clin. Prac. Rheumatol., 5, 2008, № 1, 16-17.
23. Rawlins, M. D. et A. J. Culyer. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. – BMJ, 329, 2004, 224-227.
24. Pisu, M. et al. The cost of glucocorticoid-associated adverse events in rheumatoid arthritis. – Rheumatology, 44, 2005, 781-788.
25. Olafson, St. Social and personal cost of arthritis and rheumatic diseases – an exploratory survey. Undertaken for the Nordic Rheuma Consil (NRR). – Soc. Res. Ins., 2008.
26. Стоилов, Р., М. Иванова, Н. Стоилов и С. Маринчева Разходите за лечението на ревматоидния артрит, анкилозиращия спондилит и псориаичния артрит със синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през 2010 г. в Р. България. Научна конференция по ревматология с международно участие, 19-22. 10. 2011 – Ревматология, 19, 2011, № 3, 31.

Постъпил за печат на 18 ноември 2011 г.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Николай Николов
ул. „Хан Крум“ № 37
5500 Ловеч
e-mail: dr.nicolov@mail.bg

✉ Address for correspondence:
Nikolay Nikolov, M. D.
37, Khan Krum Str.
Bg – 5500 Lovech
e-mail: dr.nicolov @ mail.bg