МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

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

Елка Бончева

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

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на 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

Научен ръководител: проф. Татяна Бенишева, дмн

Рецензенти:

Проф. Добриана Александрова Сиджимова, дф

Доц. Ралица Димитрова Райчева, дм

София, 2023 г.

Дисертационният труд съдържа **138** страници, с **12** таблици, **27** фигури и **6** приложения.

Библиографската справка включва **106** заглавия, от които **37** на кирилица и **69** на латиница.

Научно жури:

Проф. д-р Ралица Златанова Златанова-Великова, дм

Проф. Добриана Александрова Сиджимова, дф

Проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм

Проф. д-р Никола Емилов Събев, дмн

Доц. Ралица Димитрова Райчева, дм

Резервни членове:

Доц. д-р Галинка Иванова Павлова, дм

Проф. д-р Елена Младенова Шипковенска, дм

Публичната защита ще се състои на 11 юли 2023 г. от 13 часа в ..... зала на Факултет по обществено здраве, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ" ЕАД, ул. „Бяло море" № 8, гр. София.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Деканата на ФОЗ, МУ София, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ" ЕАД, ул.„Бяло море" № 8, гр. София и на интернет страницата на МУ София.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 4

ВЪВЕДЕНИЕ 5

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО 6

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 9

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ 37

ПРИНОСИ 45

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 47

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ 49

Забележка: Номерацията на таблиците и фигурите в настоящия автореферат не отговаря на тази в дисертационния труд.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АТС класификация	Анатомо-терапевтично химична класификация/Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification
ДДС	Данък добавена стойност
ДБЕКЛ	Дифузен В-едроклетъчен лимфом
ЕК	Европейска комисия
ЕС	Европейски съюз
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
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.
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
НЗОК	Националната здравноосигурителна каса
ПЛС	Позитивен лекарствен списък
ПРУ	Притежател на разрешението за употреба
ФЛ	Фоликулярен лимфом
ХЛЛ	Хронична лимфоцитна левкемия
ЦОПСЗ	Централен орган за покупки в сектор „Здравеопазване"
ESMO	European Society for Medical Oncology/ Европейското дружество по медицинска онкология
EPR	External Price Referencing/външно ценово реферирane
INN	Международно непатентно наименование
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network

ВЪВЕДЕНИЕ

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 (ЛП) 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 ЛП, 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 ЛП, 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 ЛП се определя като инструмент „за намаляване на разходите за лекарства и увеличаване на достъпа на пациентите до лечение“. Това може да се счита за един от начините за постигане на една от целите на Организацията на обединените нации, свързани със здравното благосъстоянието 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“.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

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).

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. 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.

4. Методи и методология

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.

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.

4.3. Системен анализ

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Представените основните етапи за пускане на ЛП на пазара като сравнителен анализ при референтен и биоподобен ЛП очертават основните разлики, засягащи 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 се 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 кандидастващият 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.

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

Във всички референтни държави цените на биоподобните ЛП подлежат на регулация. 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:

- 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 реферирane 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:

- 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. 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 реферираne 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. 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.

Направеният преглед на приложението на ERP показва многокомпонентното му влияние върху цените не само на биоподбните ЛП. На практика се получава кръстосано реферираne, при което цените се повлияват не само директно, но и индиректно от държави, които не са включени в основната референтна кошница на дадената държава. 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).

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. 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.

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). Така цените на биоподобните ЛП, като ЛП основно със 100% реимбурсация в България 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. Следва да се обърне внимание и на изискването за периодично реферирane 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.

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

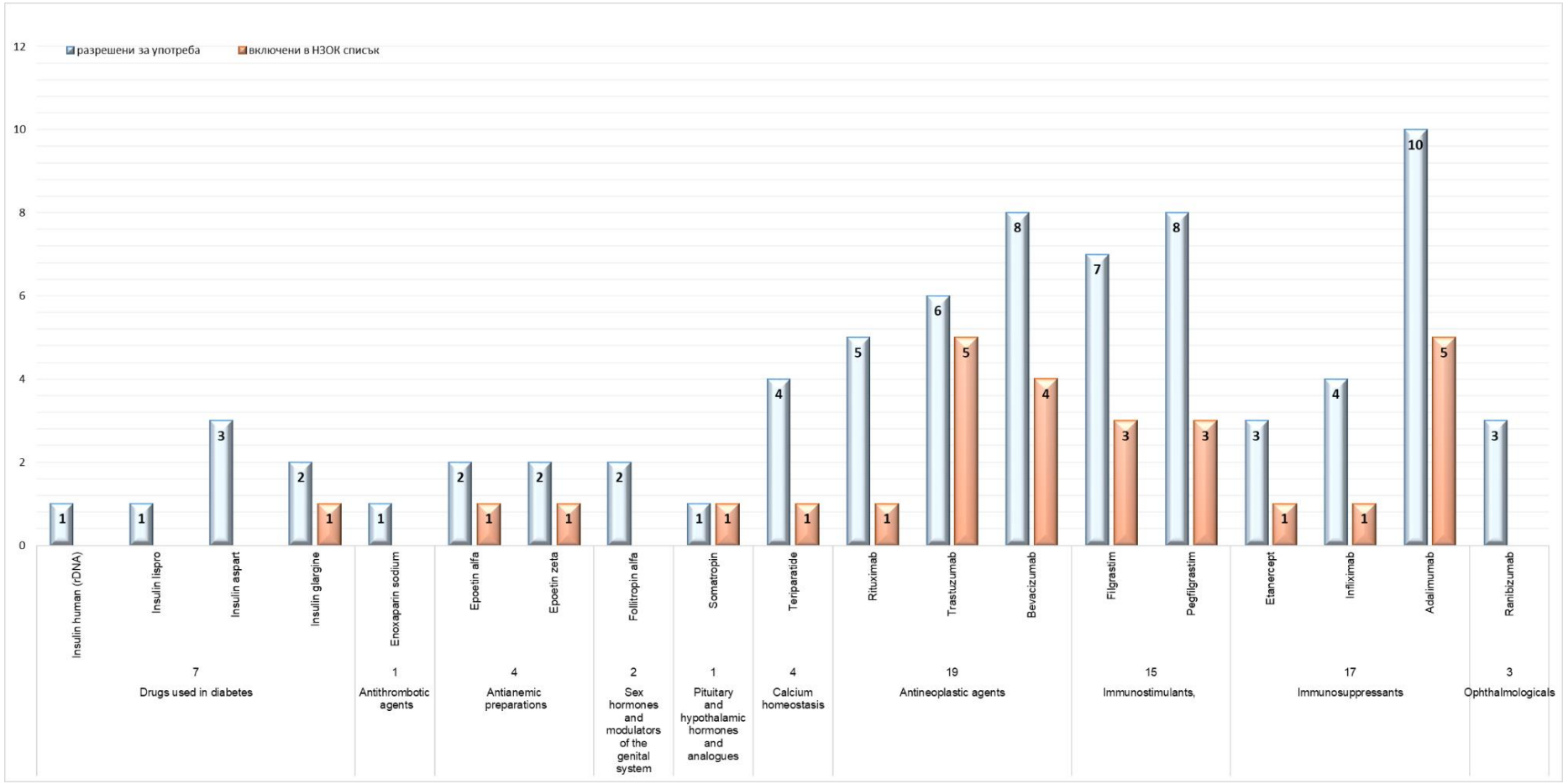
С цел получаване на пълна представа за обема на пазара на биоподобинте ЛП е изготвен анализ на получилите разрешение за употреба по централизирана процедура от ЕК биоподобни ЛП и съответно пуснатите на пазара в България. Данните са актуализирани към декември 2022 г. за пълнота и обективно представяне на информацията.

Към декември 2022 г. в ЕС по централизирана процедура има разрешени за употреба 73 биоподобни ЛП с 19 INN, принадлежащи към 10 фармакотерапевтични групи (фиг. 1). 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%.

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.

Фигура 1 Разпределение на разрешените за употреба и пуснати на пазара в България биоподобни ЛП по фармакотерапевтични групи



Интерес представляват моноклоналните антитела. От създаването им през 1975 г. моноклоналните антитела се разработват и използват както за диагностични цели, така и за лечение и палиативни грижи на онкологични и автоимунни заболявания, сърдечно-съдови заболявания, респираторни заболявания, редки заболявания, неврологични заболявания, инфекции и др. С развитието на биотехнологиите и медицинската наука броят на разрешените за употреба моноклонални антитела непрекъснато расте. Биологичните продукти представляват половината от фармакологичния пазар в онкологията.

Към моноклоналните антитела 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.

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 медицинсите 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.

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

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

Средното време от разрешаването за употреба до включването в ПЛС варира в доста широки граници – от 2,6 до 27,9 месеца. 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.

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.). 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.). 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.

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 е разрешен за употреба в ЕС на 02 юни 1998 г. Rituximab е показан за лечение на пациенти с онкохематологични и ревматолгични заболявания. 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).

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 НСЦРЛП, Ръководствата на European Society for Medical Oncology (ESMO) за диагностика, лечение и проследяване на ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ, и Ръководствата на The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) за ФЛ и ДБЕКЛ и ХЛЛ.

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.

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. Установено 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.

Първият разрешен за употреба биоподобен ЛП Truxima 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.

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. 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. ЛП Blitzima не е показан за лечение на ревматоиден артрит.

Допълнително е оценено времето от разрешаването за употреба до първата регистрация на цена, като първо условие за пускането на пазара на даден ЛП. 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. В Словакия и Румъния вместо Truxima е достъпен другият биоподобен ЛП на същия ПРУ Blitzima.

За вторият 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. Най-дълго време е отнела регистрацията в Румъния -29,5 мес., където е достъпна Blitzima вместо Truxima. 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 – Riximyo, 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.

Регистрирането на цена на биоподобните ЛП в референтните държави оказва влияние върху българския пазар, както чрез принципа на ERP, така и чрез вътрешното ценово реферирane. За оценка на това влияние е анализирана динамиката на цените на производител на референтния и биоподбните ЛП с INN Rituximab - Mabthera, Truxima и Rixathon в България (фиг. 2) и в референтните държави за периода 2017 – 2021 г., както

и как тази промяна се отразява на изчислената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС (фиг. 3). 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. 3).

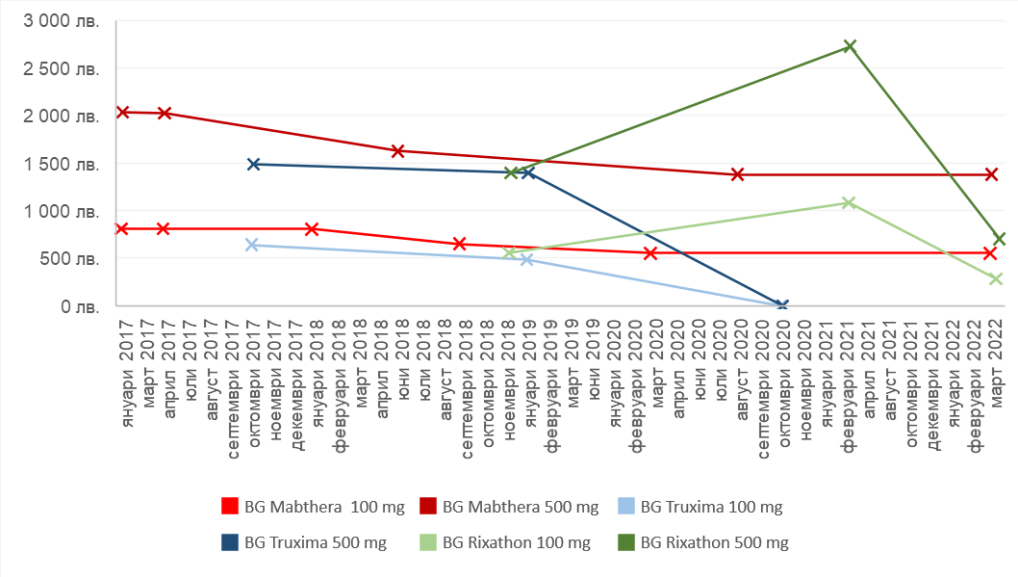
Цената на референтния ЛП Mabthera се променя още преди регистрацията на първия биоподобен ЛП, заради периодичното ERP на всеки 6 мес (фиг. 2). При Mabthera се наблюдава по-честа промяна на регистрираната цена, тъй при него остава подаване на декларация на всеки 6 мес., независимо от навлизането на биоподобни 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. 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.

За периода 2017 – 2021 г. 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. 2). 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.

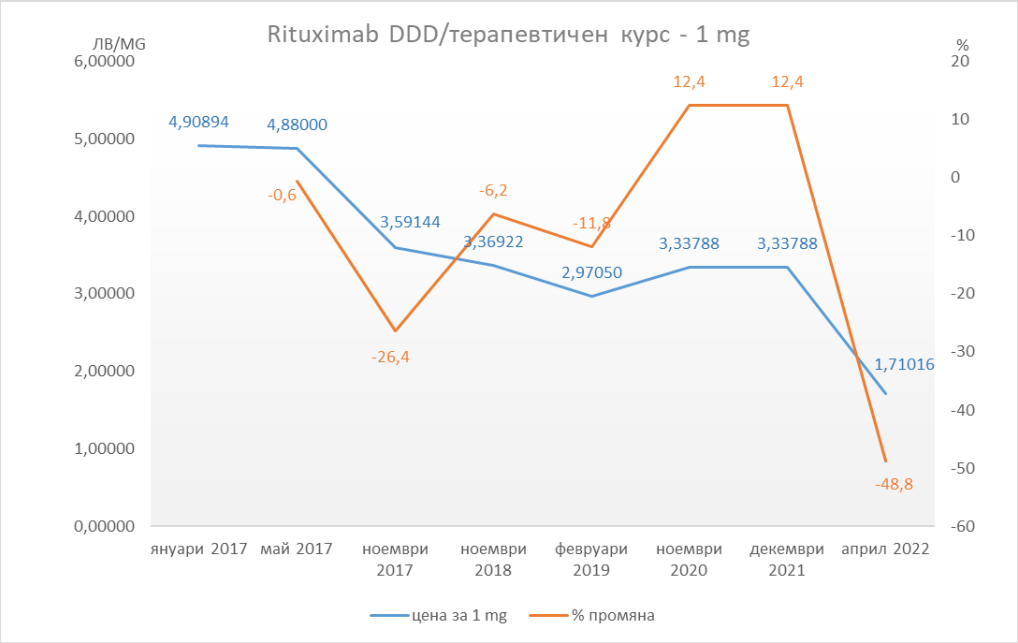
Въпреки това, тази промяна на регистрираната цена не води до промяна в изчислената референтна стойност след включването в ПЛС на биоподобния Rituximab (фиг. 3). Към август 2020 г. изчислената референтна стойност в Приложение № 2 на ПЛС е 2,97050 лв./mg Rituximab (на ниво цена на търговец на едро с ДДС),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

Фигура 2 Динамика на утвърдените цени на производител в лв. на ЛП с INN Rituximab в България



Източник: Регистри, НСЦРЛП

Фигура 3 Промяна на референтната стойност (на ниво търговец на едро с ДДС) на Rituximab в Приложение № 2 на ПЛС



Източник: Регистри, НСЦРЛП

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.

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. 2).

Регистрацията на цената на Truxima, определя намаляване на изчислената референтната стойност в Приложение № 2 на ПЛС с 26,4% (фиг. 3) – 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. 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. 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. 2). 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. 3).

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%.

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. 3). 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.

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. 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. 3).

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. Цената на Rixathon 100 mg е 1 083,31 лв. и 2 725,76 лв. за Rixathon 500 mg (фиг. 2). Това не променя референтната стойност, изчислена в Приложение № 2 на ПЛС (фиг. 3).

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.

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. 3).

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 биоподония ЛП да е наличен в лечените заведения. 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

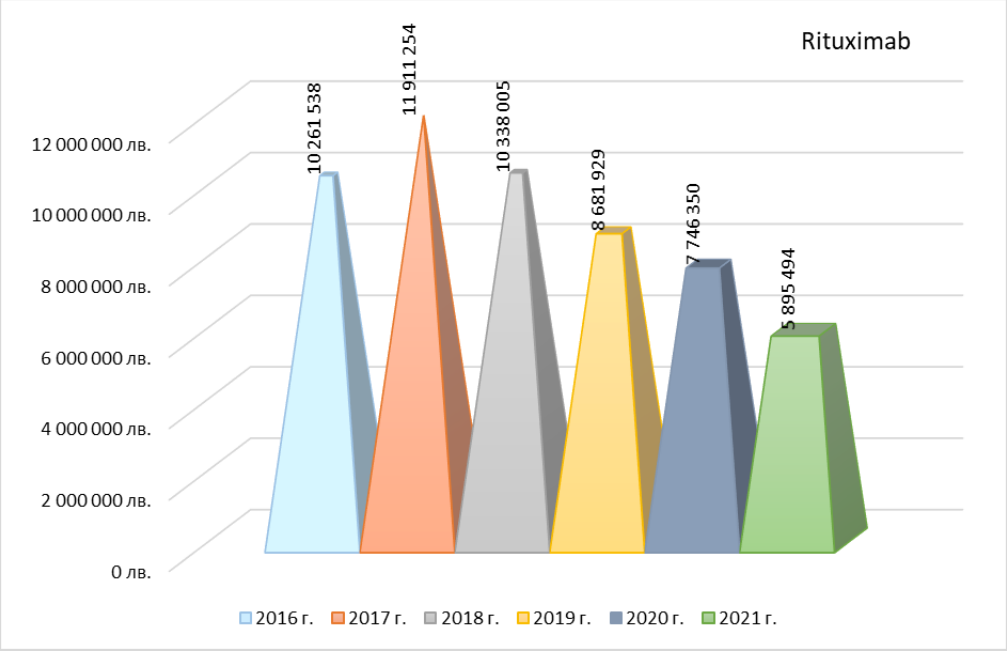
стигне до реално пускане на пазара или това пускане отнеме доста време. Така на практика се създава нелоялна конкуренция.

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. 4 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 4 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. Анализът е изготвен на

база информация от НЗОК, получена по реда за достъп до обществена информация, както и достъпна на интернет страницата на НЗОК.

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 дейност и осигуряващи основното лечение на разглежданите заболявания:

✓ 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. 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. 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. 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.

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. Предвид достъпната от НЗОК информация, такава справка е изготвена за периода 2018-2021 г. За 2016 и 2017 г. информацията е непълна и не е налична във вид, който отговаря на поставената задача, поради което не е използвана.

При оценка на факторите, определящи разходите за лекарствена терапия, следва да се има предвид, че разглежданите онкохематологични заболявания (ФЛ, ДБЕКЛ и ХЛЛ) са определени като редки заболявания 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. 5). 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. 6). 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. 6). 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 биоподбните ЛП. За разглеждания 4-год. период НЗОК е заплатила за рефернтния 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

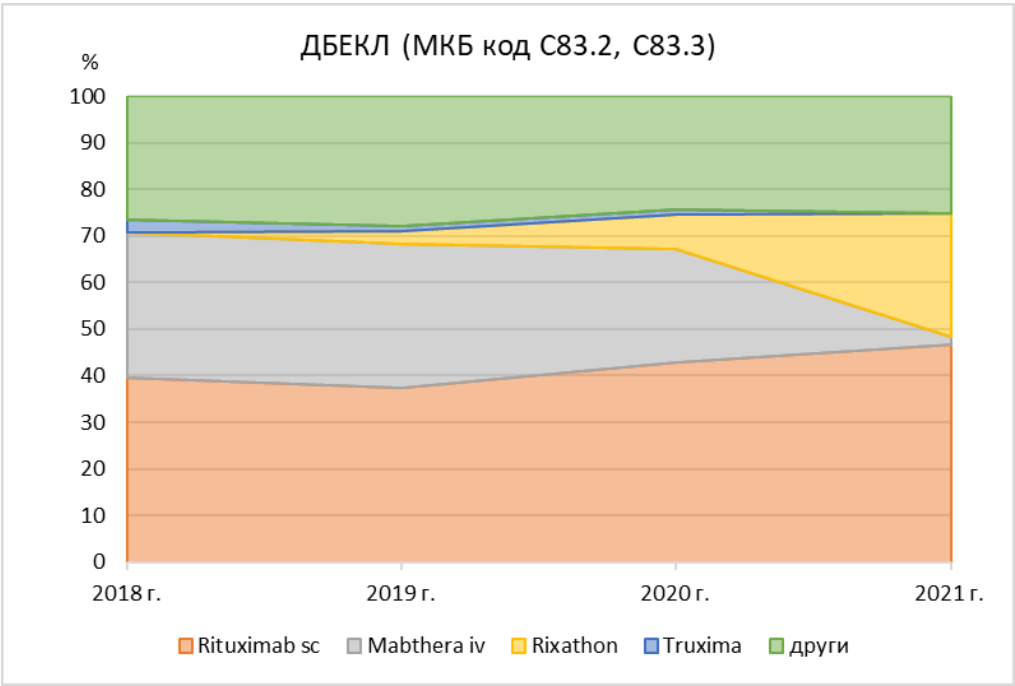
референтния ЛП, а през 2021 г. – са само 6% от разходите на НЗОК за Rituximab за интравенозно приложение се дължат на референтния ЛП.

Фигура 5 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ДБЕКЛ



	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
други	1 661 802	1 606 090	1 234 375	980 321
Truxima	159 423	70 300	58 783	0
Rixathon	0	159 921	373 461	1 035 505
Mabthera iv	1 944 746	1 783 567	1 238 759	68 528
Rituximab sc	2 473 420	2 168 331	2 189 827	1 816 600
общо разходи, лв.	6 239 391	5 788 209	5 095 205	3 900 953

Фигура 6 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ДБЕКЛ



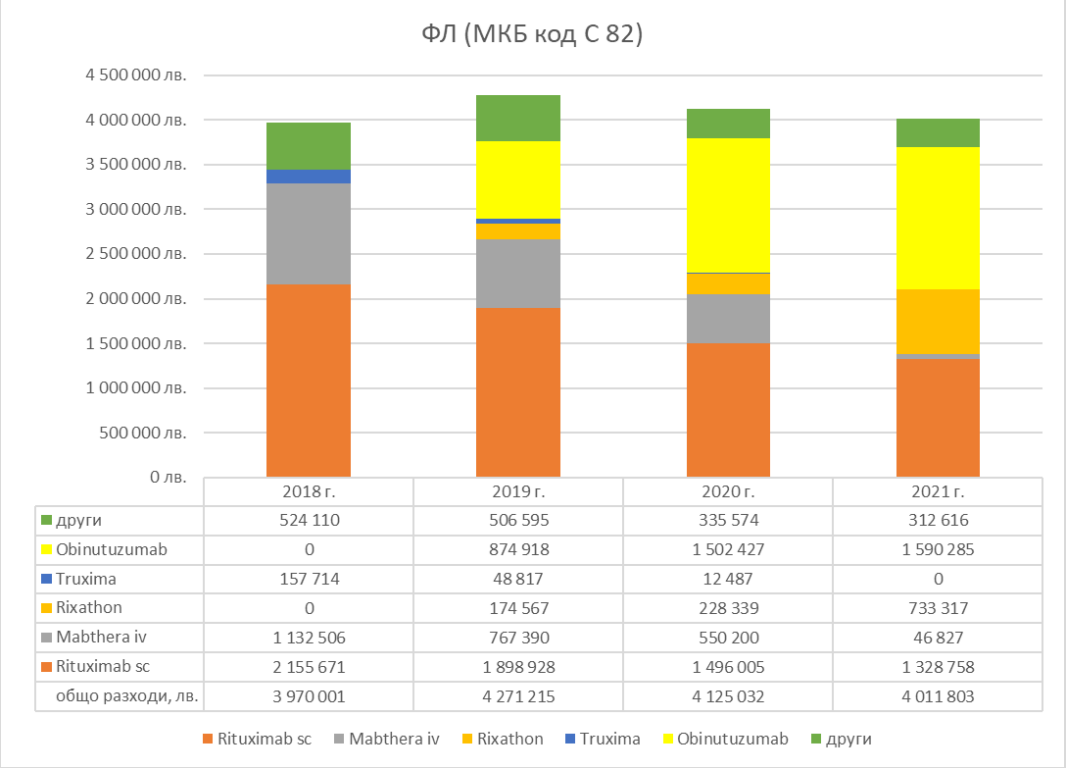
Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ

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. 7). 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. 7). 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. 8), 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. 7).

Навлизането на пазара на новият ЛП определя намаляване на употребата на ЛП с INN Rituximab (фиг. 8). 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. 7). Промяната на стойността на лекарствената терапия с биоподобния ЛП дава възможност за компенсиране на увеличените разходи с новата терапевтична алтернатива.

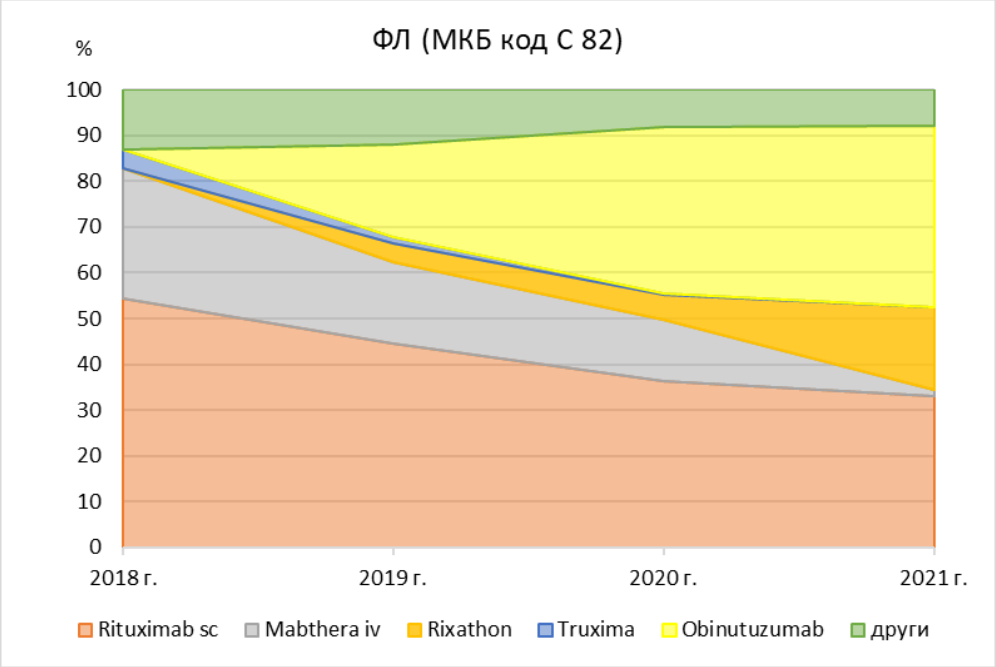
Аналогично както и при ДБЕКЛ, референтният Rituximab е изместен от биоподобните ЛП с INN Rituximabслед проведените обществени поръчки по реда на ЗОП. Разходите за референтния Rituximab са намалели с 96% (от 1 132 506 лв. през 2018 г. до 46 827 лв. през 2021 г.). Ако през 2018 г. разходите за референтния 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 7 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ФЛ



	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
други	524 110	506 595	335 574	312 616
Obinutuzumab	0	874 918	1 502 427	1 590 285
Truxima	157 714	48 817	12 487	0
Rixathon	0	174 567	228 339	733 317
Mabthera iv	1 132 506	767 390	550 200	46 827
Rituximab sc	2 155 671	1 898 928	1 496 005	1 328 758
общо разходи, лв.	3 970 001	4 271 215	4 125 032	4 011 803

Фигура 84 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. 10). Това съответно определя увеличаване на общите разходи повече 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. 9).

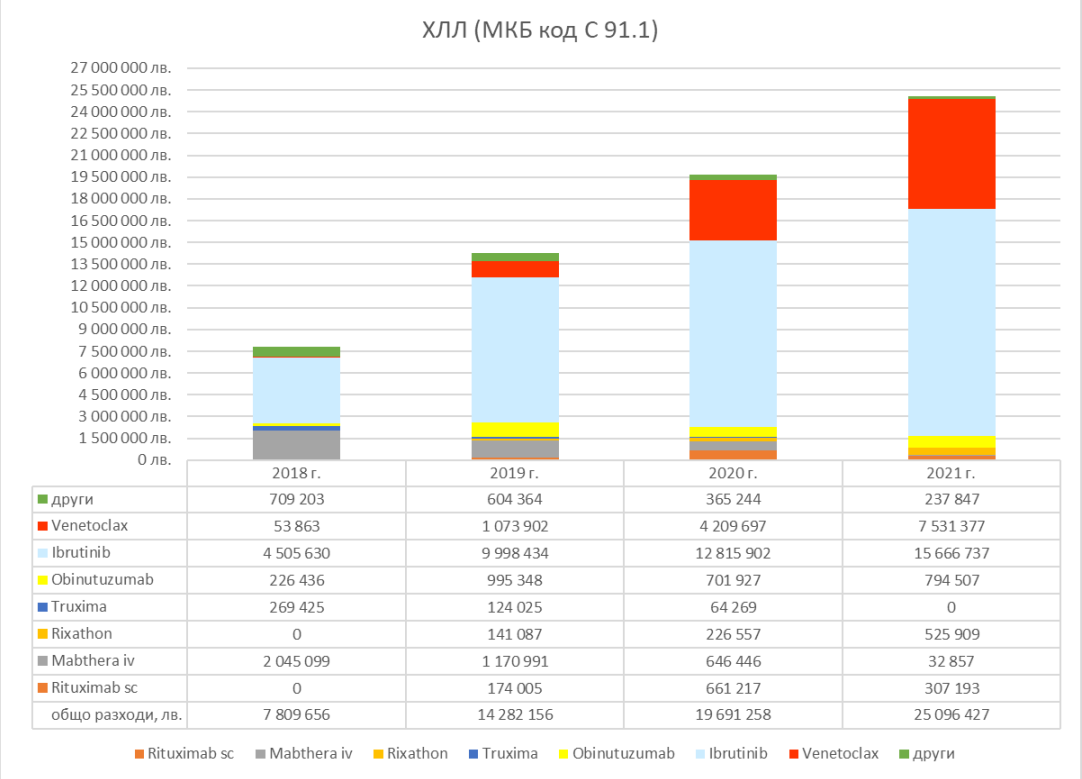
Наблюдава се намаляване на относителния дял на използваната в комбинация химиотерапия, както и на ЛП за контрол на нежеланите лекарствени реакции – от 9% през 2018 г. на 0,9% през 2021 г., което е свързано и с намаляване на разходите за тези лекарства от 709 203 лв. през 2018 г. на 237 847 лв. през 2021 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. 10). 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. 9), 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 биоподобния ЛП не дава възможност за компенсиране на увеличените разходи за лекарствена терапия с новите терапевтични алтернативи.

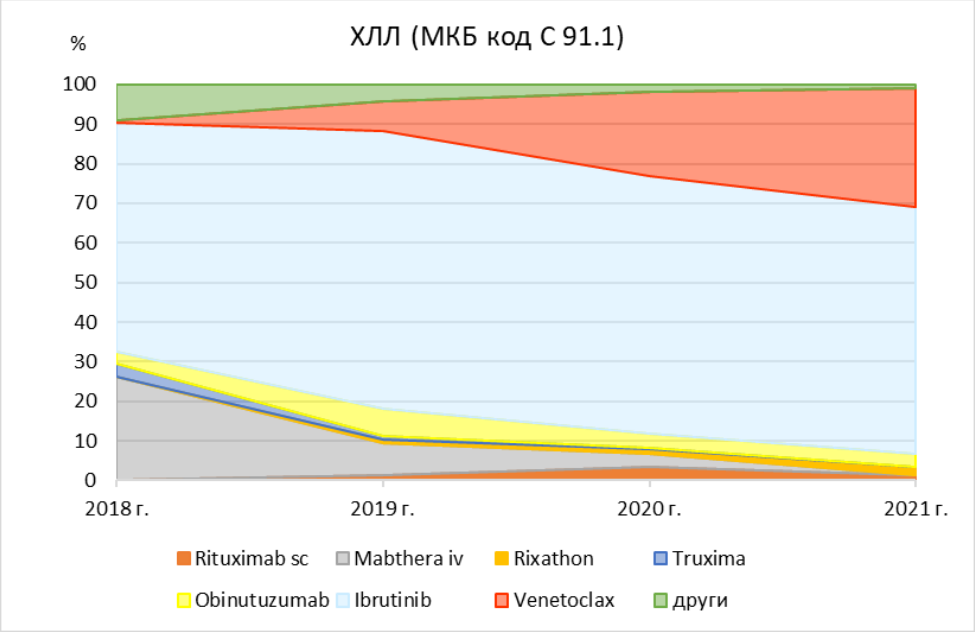
Отново биоподбният Rituximab заменя референтния ЛП след проведените тръжни процедури по ЗОП. Относителният дял на разходите за лекарствена терапия с референтния Rituximab (Mabthera iv) са намалели от 2 045 099 лв. през 2018 г. на 32 857 лв. през 2021 г. и съответно относителният дял на тези разходи от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

Фигура 9 Разходи на НЗОК за лекарствена терапия на ХЛЛ



	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
други	709 203	604 364	365 244	237 847
Venetoclax	53 863	1 073 902	4 209 697	7 531 377
Ibrutinib	4 505 630	9 998 434	12 815 902	15 666 737
Obinutuzumab	226 436	995 348	701 927	794 507
Truxima	269 425	124 025	64 269	0
Rixathon	0	141 087	226 557	525 909
Mabthera iv	2 045 099	1 170 991	646 446	32 857
Rituximab sc	0	174 005	661 217	307 193
общо разходи, лв.	7 809 656	14 282 156	19 691 258	25 096 427

Фигура 10 Процентно съотношение на отделните алтернативи спрямо общите разходи за лекарствена терапия на ХЛЛ



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.

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.

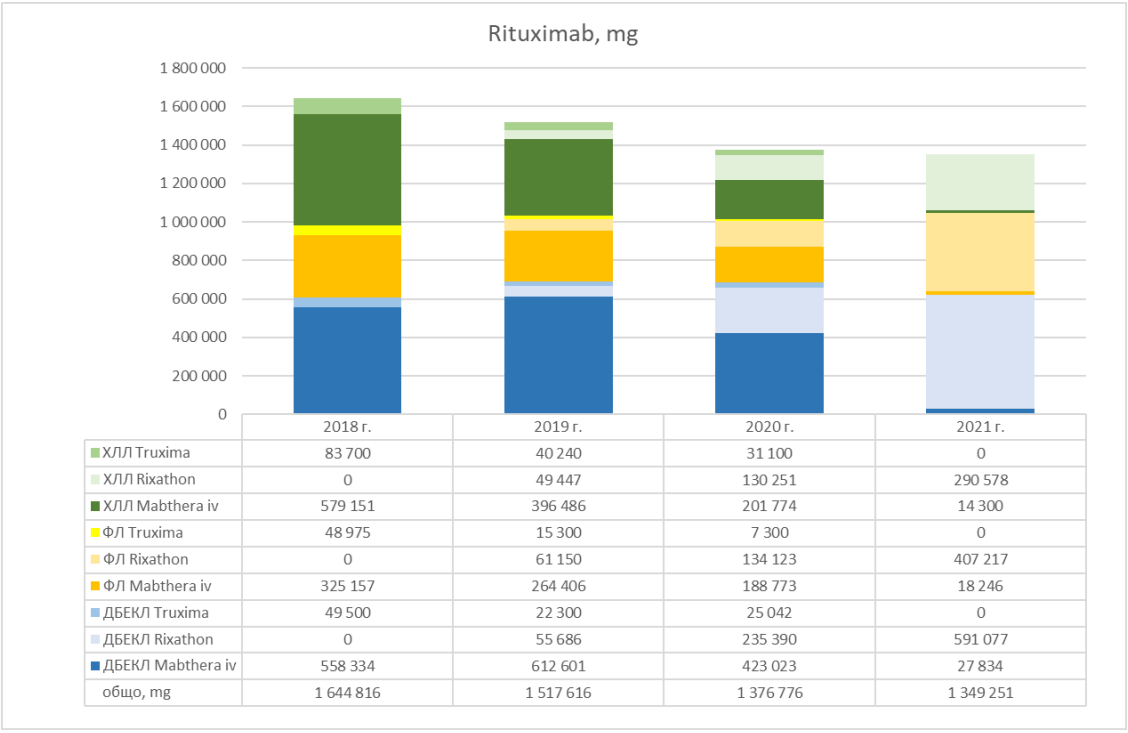
Логично е да се проследи броя на пациентите, получили лекарствена терапия с Rituximab за интравенозно приложение и съответно да се определи пазарният дял на отделните ЛП.

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 повърхност, 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. 11). 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 11 Отчетено количество Rituximab за интравенозно приложение в mg



	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
ХЛЛ Truxima	83 700	40 240	31 100	0
ХЛЛ Rixathon	0	49 447	130 251	290 578
ХЛЛ Mabthera iv	579 151	396 486	201 774	14 300
ФЛ Truxima	48 975	15 300	7 300	0
ФЛ Rixathon	0	61 150	134 123	407 217
ФЛ Mabthera iv	325 157	264 406	188 773	18 246
ДБЕКЛ Truxima	49 500	22 300	25 042	0
ДБЕКЛ Rixathon	0	55 686	235 390	591 077
ДБЕКЛ Mabthera iv	558 334	612 601	423 023	27 834
общо, mg	1 644 816	1 517 616	1 376 776	1 349 251

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. 1).

Таблица 1 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

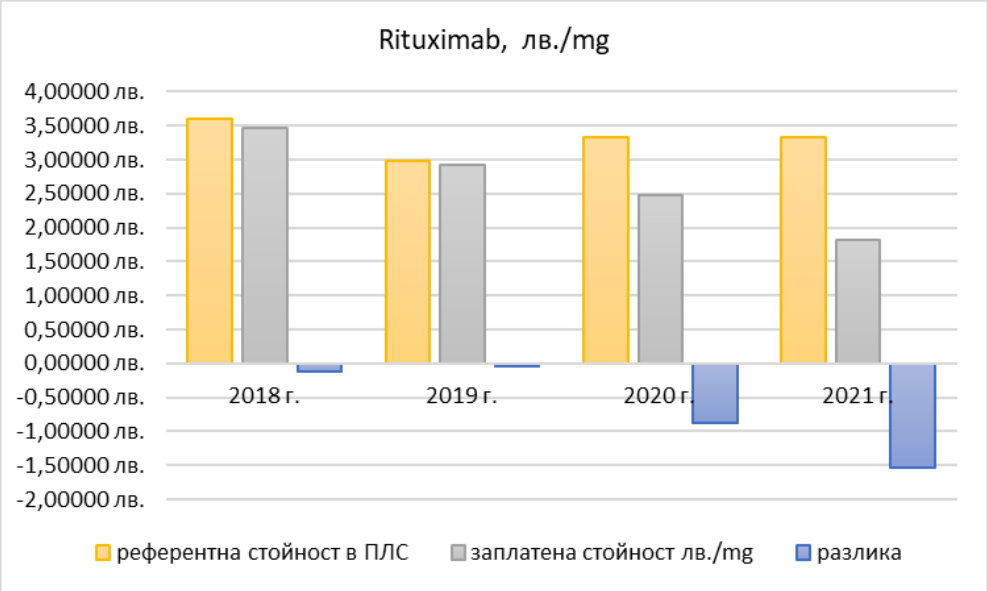
Направеният анализ показва тенденция за намаляване на реалната стойност за mg, заплатена от НЗОК за периода 2018 – 2021 г. с -48% (от 3,47085 лв./mg през 2018 г. на 1,81059 лв./mg през 2021 г.) (табл. 1). Това донякъде е обусловено от промяната на

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 тръжни процедури от ЦОПСЗ и в последствие 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. 12).

Това на практика, заедно с прилагания критерий за класиране на провежданите тръжни процедури – предложена най-ниска цена, предопределя пазарния дял на ЛП, спечелил търга. Видно е, че на 4-тата год. след пускане на пазара биоподбните ЛП почти напълно са изместили референтния ЛП и при трите разглеждани заболявания (фиг. 11).

Фигура 12 Съотношение референтна цена в Приложение № 2 на ПЛС и изчислена стойност лв./mg, заплатена от НЗОК



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 тръжни 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 тръжни 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.

Въпреки, че по този начин се избягват наблюдаваните преди големи различия в цените на закупуваните 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 възможност за ограничаване достъпа на пациентите до терапия, особено ако не съществува друга лекарствена алтернатива, което в някои случаи може да доведе до не посрещната медицинска нужда и свързаните с това по-високи здравни и социални разходи в дългосрочен план.

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. 2). 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 2 SWOT анализ на нормативните изисквания регулиращи пускането на пазара на биоподобни ЛП

Силни страни	**Слаби страни**
✓ използването на ERP, както и вътрешно ценово реферирane 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;	✓ 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**
✓ 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;	✓ 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;

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

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 показа 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);

- реферииране 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 реферииране (приложимо в 6/10 държави – Белгия, Латвия, Литава, 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 показа, 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:

✓ Разрешените 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 разрешените 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 реферирane.

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 реферирane 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 показа 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 биподобен 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 биоподбните 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 биоподбни 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 непосрещната 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 биоподония 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.

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 реферирane 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.

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 финасови 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, показа 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, показа 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.

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 заболеваемостта от една страна, а от друга - научният прогрес в медицинските науки.

С разработването на настоящия труд се показа 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 показа, 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 практичен 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 биоподбните 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 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.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ

Списък на пълнотекстови публикации

1. Бенишева Т., Бончева Е., (2017) 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

2. Бенишева Т., Бончева Е., (2017) Исторически преглед и анализ на процесите на ценообразуване и реимбурсиране на лекарствата и въвеждане на оценката на здравните технологии в България – II част, Здравна политика и мениджмънт, 2017, том 17, №4, ISSN 1313-4981

3. 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

Списък на публикувани постери

1. Benisheva T, Cherneva D, Vodenicharov Z, Boncheva E, Kralimarkov N (2017) Investigating comparator requirements for drug selection for cost-effectiveness, PHP58, November, 2017, ISPOR 20th Annual European Congress, Glasgow, Scotland
Value in Health , Volume 20 , Issue 9, A662, October 2017
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.159

2. Benisheva T, Boncheva E, Cherneva D (2018) Investigating usage of reference countries for pricing and health technology assessment of medicines in cee countries, PHP84, November 2018, ISPOR Europe 2018, Barcelona, Spain
Value in Health, Volume 21, Supplement 3, Page S164, October 2018
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.978

3. Sidjimova D., Benisheva T., Boncheva E., Trendafilova P., Kralimarkov N. (2018) Analysis of HTA process on the basis of pharmacoeconomic guidelines in central eastern european countries, PHP320, November 2018, ISPOR Europe 2018, Barcelona, Spain
Value in Health, Volume 21, Supplement 3, Page S205, October 2018
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.1214

4. Бенишева Т., Чернева Д., Бончева Е., (2018) Реимбурсиране на иновативните лекарствени продукти през 2018 г., 9-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 31 август – 01 септември 2018 г., Пловдив, Постер

5. Бончева, Е., Бенишева, Т., Чернева, Д., (2019) Достъп до иновативни лекарствени продукти в България – преглед на новите нормативни изисквания в сила от април 2019 г., Трета Национална конференция „Общественото здраве – капиталът на бъдещето“, Пловдив, 30 май – 1 юни 2019 г., Постер

6. Чернева, Д., Бенишева, Т., Бончева, Е. (2019) Ценообразуване при лекарствените продукти в България – Какво се промени след 1ви април 2019 г.?, Трета Национална конференция „Общественото здраве – капиталът на бъдещето“, Пловдив, 30 май – 1 юни 2019 г., Постер

7. Бенишева, Т., Бончева, Е., Чернева, Д., Стоименова, А. (2019) Промени в процедурата на реимбурсиране на лекарства от 2019 г. в България, Трета Национална конференция „Общественото здраве – капиталът на бъдещето“, Пловдив, 30 май – 1 юни 2019 г., Постер

8. Boncheva E, Benisheva T, Cherneva D (2020) Is it possible to accelerate the access of patients with rare diseases to new therapy – the case with IPF medicines, PRO74, Virtual ISPOR Europe 2020, 16-19 November 2020
Value in Health, Volume 23, Supplement 2, S702, December 2020,
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1810

9. Boncheva E, Cherneva D, Benisheva T (2021) Cost of treatment with biosimilars – case with rituximab in oncohematology, POSC209, Virtual ISPOR Europe 2021, 30 November - 3 December
Value in Health, Volume 25, Issue 1, Supplement , S148-S149, January 2022
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.724

10. Kamusheva M, Georgieva V, Marinov L, Boncheva E, Petrova G (2022) Reimbursed cost for monoclonal antibodies in bulgaria – a case with Adalimumab and Pembrolizumab, POSB403, Virtual ISPOR Europe 2021, 30 November - 3 December
Value in Health, Volume 25, Issue 1, Supplement , S259, January 2022
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1266