

РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРАЩИЯ СПОНДИЛИТ И ПСОРИАТИЧНИЯ АРТРИТ СЪС СИНТЕТИЧНИ И БИОЛОГИЧНИ БОЛЕСТОПРОМЕНЯЩИ АНТИРЕВМАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРЕЗ 2010 Г. В Р. БЪЛГАРИЯ

Р. Стоилов, М. Иванова, Н. Стоилов и С. Маринчева

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

Резюме. Ранното поставяне на диагнозата и ранното и агресивно лечение на ревматоидния артрит (РА) са сред основните фактори за забавяне темпа на костно-хрущялните деструкции, респективно на инвалидизацията. Подобни резултати са съобщени и при болни с анкилозиращ спондилит (АС) и псориаатичен артрит (PsA). Големи надежди в това отношение се възлагат на болестопроменящите антиревматични лекарствени продукти (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) и преди всичко на биологичните средства. Целта на настоящото проучване е да се установи потреблението на синтетични и биологични DMARDs в България през 2010 г. за лечение на болните от РА, АС и PsA. През 2010 г. е нараснал броят на болните от РА, лекувани със синтетични DMARDs. Увеличението е за сметка преди всичко на Leflunomide (Arava). Този факт се обяснява с консенсуса на БДР, че биологично средство при болни от РА се включва само след неповлияване на артритата от Methotrexate и Leflunomid. Разходите за биологични DMARDs са повече от 5 пъти спрямо предходната 2009 година. Този растеж е за сметка преди всичко на болните от РА и АС. Липсата на достатъчно ефективни синтетични лекарствени продукти (NSAIDs и DMARDs) за лечение на АС стимулира потреблението на биологични средства. Въпреки нарасналото потребление на биологични средства за лечението на възпалителните ставни заболявания у нас, процентът на обхванатите е много малък в сравнение с другите страни от Европейския съюз, където средният процент е 12. У нас на TNF- α блокери са 0.42% от болните с РА и 0.40% от болните с АС. Това показва, че достъпът до скъпоструващото и високоефективно лечение с биологични DMARDs в Р. България е силно ограничен. Реимбурсната политика на здравноосигурителната система е ключът към подобряване достъпа до лечение с биологични средства. Реимбурсирането само на 75% от цената на това лечение е непосилна тежест за болните. Все още е малък процентът на болните, лекувани със синтетични DMARDs. Реимбурсирането, разбира се, е важно, но то няма толкова голяма тежест както при биологичните средства. По-важни са позицията на ревматолога и съгласието на самия болен.

Ключови думи: ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориаатичен артрит, достъп до лечение

R. Stoilov, M. Ivanova, N. Stoilov and S. Marincheva. COST ANALYSIS OF THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS WITH SYNTHETIC AND BIOLOGIC DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS FOR 2010 IN BULGARIA

Summary. Early diagnosis and early aggressive treatment of rheumatoid arthritis (RA) are among the major factors for delaying the rate of bone-tendon destructions and, respectively, of invalidism. Such observations have also been reported in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA). Regarding this, great hopes are reposed in disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and, particularly, in biologic agents. The aim of this study was to determine and evaluate the utilization of synthetic and biologic DMARDs in the treatment of RA, AS and PsA for 2010 in Bulgaria. For 2010, an increase of the number of RA treatments with synthetic DMARDs was registered, predominantly attributed to treatments with leflunomide (Arava). This fact can be explained by the consensus achieved by the members of the Bulgarian Society for Rheumatology that a biologic agent is to be included in the treatment of RA, only after a lack of response to methotrexate and leflunomide. In 2010, expenditures for biologic DMARDs were 5 times higher compared with these for the preceding 2009. This increase was attributed mostly to RA and AS treatments. The lack of sufficiently effective synthetic medicinal products (NSAIDs and DMARDs) for the treatment of AS, has stimulated the use of biologic agents. Despite the increased utilization of biologic agents in the treatment of inflammatory joint diseases in Bulgaria, the proportion of their users is too small, compared with the average 12% in the other EU countries. In our country, 0.42% of the RA patients and 0.40% of the AS patients are on TNF- α blockers. This indicates that the access to expensive and highly effective treatments with biologic DMARDs is very limited in Bulgaria. The reimbursement policy of the health insurance system is the key to improving the access to biologic agent treatment. The reimbursement of only 75% of the cost of this treatment is still far beyond patient affordability. The proportion of patients treated with synthetic DMARDs is still too low. Of course, reimbursement of synthetic DMARDs is of importance, but it has no such heaviness as this of biologic agents. Rheumatologist's opinion and patient's compliance are of greater importance.

Key words: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, treatment access

Увод

Ревматоидният артрит (РА) е хронично системно възпалително заболяване. Основната му клинична проява е симетричният прогресиращ ерозивен артрит. Паралелно може да се манифестира и с редица извънставни прояви. В крайна сметка еволюцията на болестта води до трайна инвалидизация и скъсяване продължителността на живота на болните [5]. Загубата на трудоспособност по време на екзацербации също има негативно икономическо измерение [10]. Честотата на РА сред възрастното население е от 0.36 до 1% в различните региони на света [7, 20]. Налице е тенденция за по-високата му честота в северните страни: Великобритания – 0.85% [28], Финландия – 0.8% [11]. Във Франция и Италия честотата на РА е по-ниска – 0.31%, респективно 0.46% [21, 29], а в САЩ е от 0.5 до 1% [25]. По данни на СЗО честотата на РА сред възрастните в България е 0.48% [15]. През 2008 г населението над 19-годишна възраст у нас е било 6 158 000, а болните от РА – 29 711 [15]. Социалноикономическата цена на РА е много висока. Така например директните и индиректните разходи в САЩ за 1998 г. са 26-32 млрд. долара [17], а в Италия за 2002 г. са 1.6 млрд. евро (1.21 млрд. – индиректни и 380 млн. – директни разходи) [7]. В Италия е изчислено, че средните годишни разходи за всеки пациент с РА варират в зависимост от болестната активност и корелират с HAQ-DI и Steinbrocker criteria от 3718.3 евро за I клас до 22 946 евро за IV клас [14].

ACR формулира 3 задачи при лечението на РА – превенция или контрол на ставната увреда, превенция на инвалидността и намаляване на болката [3]. В исторически план лечението включва нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAIDs), аналгетици, кортикостероиди и синтетични болестопроменящи антиревматични лекарства (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). Болестната активност се оценява периодично и терапията се адаптира според клиничния отговор. Ефективността на синтетичните DMARDs може да намалее и заболяването да прогресира или да се наложи смяна или спиране на медикамента поради нежелани лекарствени реакции (НЛР). Според становището на Британското дружество на ревматолозите, когато болен от РА не се е повлиял от лечението с два DMARDs, като задължително единият от тях е метотрексат, той е потенциален кандидат за

лечение с биологични DMARDs [16]. Най-изучаваният клас лекарствени продукти през последните 20 години са биологичните средства, които инхибират TNF- α . Биологичните средства могат да дадат по-добър терапевтичен отговор в сравнение със синтетичните [8, 17, 27, 30], но са с по-висока цена. През последните години се прави оценка на икономическата стойност на лечението с биологични DMARDs. В различните страни са възприети различни критерии за включване на биологично лечение, но общо взето нещата се свеждат до едновременното наличие на следните две условия: 1) персистирание на клиничната активност и тежък РА със стойности на DAS28 \geq 5.1; 2) проведено адекватно лечение най-малко с два синтетични DMARDs, като задължително единият е метотрексат, ако няма контраиндикации.

Инхибиторите на TNF- α са ефективни и успешно се прилагат при болните от анкилозиращ спондилит (AS) и псориатичен артрит (PsA). Разпространението на AS корелира с честотата на HLA-B27 антигена и варира в различните популации от 0.01 в южните и централните райони на Европа до 1.4% във Финландия [19]. Във Франция средната честота на AS е 0.08% [22], в Германия – 0.55% [6], а в САЩ варира между 0.13% и 0.52% [12]. Счита се, че средната честота на това заболяване в Европа е 0.2 – 0.3% [15]. Ако пренесем тези данни върху българското население, означава, че у нас от AS боледуват около 15 400 души. По литературни данни честотата на PsA е 0.05 – 1% [15]. За съжаление у нас липсват епидемиологични данни за разпространението на възпалителните ставни заболявания, което затруднява извършването на точни изчисления и разчети.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се установи потреблението на синтетични и биологични DMARDs в България през 2010 г. за лечение на болните от РА, AS и PsA.

Метод

Използвани са данни от:

- ISM за продажбите на Methotrexate, Leflunomide (Arava), Sulfasalazine (Salazopyrin), Penicillamine (Cuprenil), Hydroxychloroquine, Azathioprine (Imuran), Ciclosporin A, Cyclophosphamide, Adalimumab (Humira), Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade), Rituximab (Mabthera) през 2010 г.;

- регистъра на НЗОК за лечение на болни с възпалителни ставни заболявания с блокери на TNF- α ;
- НСИ и СЗО за разпространението и честотата на RA, AS и PsA.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Доказано е, че ранното и агресивно лечение на RA, системният контрол от специалист ревматолог и стриктното придържане на пациента към предписаното му лечение водят до надеждно контролиране на аутоимунния възпалителен процес [9]. Много по-голям процент болни постигат пълна ремисия или подобрение, понижават се инвалидизацията и смъртността при тази група болни [31]. Синтетичните DMARDs бавно подобряват симптомите на артрит и могат да забавят костнодеструктивните промени, но е необходим по-продължителен период, за да се оцени техният ефект. Те са по-евтини от биологичните и могат ефективно да контролират болестната активност при ранния RA.

Главният проблем при идентифицирането на разходите за специфично лекарство, касаещо RA, е, че повечето от тези лекарства се прилагат към голям брой различни индикации, като при някои случаи RA дори не е главната. Използвайки данните от одобрените протоколи в НЗОК за блокери на TNF- α и Arava, много точно успяхме да определим броя на лекуваните с тези лекарствени продукти. По-големи затруднения срещнахме при определяне броя на пациентите, лекувани с Methotrexate, Sulfasalazine и останалите синтетични DMARDs.

Биологични DMARDs (инхибитори на TNF- α – Adalimumab и Etanercept)

На табл. 1 са представени данните за средния брой болни, лекувани в България през 2009 и 2010 г. с биологични и синтетични DMARDs, и средният разход за лечението за една година. Вижда се, че у нас през 2009 година с биологични средства са били лекувани 72 болни – всичките с RA. Това представлява 0.25% от ревматоидната популация (табл. 1).

Таблица 1. Среден брой болни, лекувани с биологични и синтетични DMARDs в Р. България за 2009 и 2010 г.

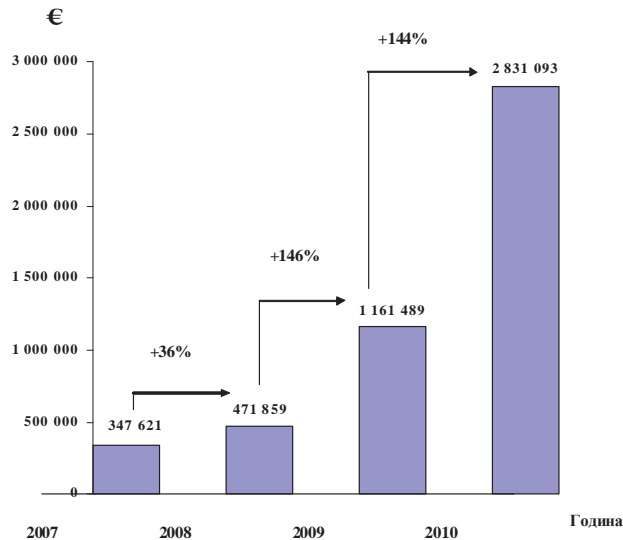
Лекарствен продукт	Среден брой болни за една година			Цена на лечението на 1 пациент за 1 год.		Продажби в евро за една година	
	2009	2010	ръст	2009	2010	2009	2010
Adalimumab (Humira)	50	123	146%	14 872	14 824	743 600	1 823 317
Etanercept (Enbrel)	22	78	255%	13 648	12 606	306 856	983 273
Infliximab (Remicade)	0	0	0	NA	NA	NA	NA
Rituximab (Mabthera)	0	0	0	NA	NA	NA	NA
Methotrexate	3000	2706	-10%	45	36	135 000	97 950
Leflunomide (Arava)	202	274	36%	963	933	194 526	25 5653
Sulfasalazine (Salazopyrin)	631	357	-43%	177	161	240 720	60 615
Penicillamine (Cuprenil)	30	0	NA	262	NA	7860	NA
Hydroxychloroquine	400	100	-75%	87	74	34 800	7400
Azathioprine (Imuran)	25	10	-60%	167	146	4175	1460
Ciclosporin A	0	0	0	NA	NA	NA	NA
Cyclophosphamide	0	0	0	NA	NA	NA	NA

През 2010 г. с инхибитори на TNF- α (Adalimumab и Etanercept) са били лекувани 201 болни (RA – 125, AS – 61, PsA – 15). В сравнение с 2009 г., когато са лекувани 72 болни, е налице ръст от 179%. През 2010 година сериозно са нараснали разходите на НЗОК за блокерите на TNF- α (Adalimumab и Etanercept). През

този период са похарчени 2 831 093 евро спрямо 1 161 489 евро за 2009 г., което представлява ръст от 144% (фиг. 1). Увеличеното потребление на TNF- α блокерите в нашата страна отразява съвременните тенденции за лечението на възпалителните ставни заболявания и е в унисон със случващото се в световен мащаб

[16]. През 2010 г. почти е удвоен броят на болните от RA, лекувани с TNF- α блокери. На лечение с Adalimumab (Humira) и Etanercept (Enbrel) са 0.42% от всички болни с RA (29 711 души). През последните две години значително е нараснало потреблението на TNF блокери при лечението на пациенти с RA в страните от Европейския съюз. Между 5 и 20% от ревматоидната популация в Европейския съюз получава лечение с инхибитори на TNF- α [13]. Най-висок

е относителният дял на лекуваните в Норвегия – 28% [13]. В страните – членки на Европейския съюз, средно 12% от болните с RA провеждат лечение с инхибитори на TNF- α [13]. Този факт показва, че у нас достъпът до лечението с биологични средства е много ограничен. Основна причина е високата цена на това лечение (12 606-14 824 € годишно) и недостатъчната степен на реимбурсиране (75%) от здравноосигурителната система.



Фиг. 1. Продажби на TNF- α блокери в Р. България за периода 2007-2010 г. (в евро)

През 2010 г. 61 пациенти, или 0.40% от болните с AS (15 400 души), са лекувани с Adalimumab и Etanercept. Причина за сериозния ръст в потреблението на TNF- α блокери при болните от AS е незадоволителният ефект от конвенционалните средства – NSAIDs, синтетични DMARDs и KS. Значение има и облекчената процедура за започване на лечението с инхибитори на TNF- α при болните от AS.

Броят на лекуваните болни с PsA е пренебрежимо малък, само 15 души, поради което няма да бъдат обработвани статистически, но ще ги имаме предвид за цялостните разходи на здравноосигурителната система.

В Р. България през 2010 г. са използвани само Adalimumab (Humira) и Etanercept (Enbrel) за лечението на възпалителните ставни заболявания.

От фиг. 1 се вижда, че ръстът на продажбите на TNF- α блокери за лечението на възпалителните ставни заболявания у нас непрекъс-

нато нараства – от скромните 347 621 евро през 2007 г. на 2 831 093 евро през 2010 г. Трябва да отбележим, че през 2007 г. НЗОК не реимбурсираше TNF- α блокери, а през 2008 г. реимбурсираше 50% от цената на тези лекарствени продукти, а пациентите доплащаха 25%, поради което ръстът на продажбите беше едва 36%. През 2009 и 2010 г. НЗОК реимбурсираше 75% от цената на TNF- α блокери, а пациентите не доплащаха нищо. Във връзка с това ръстът на продажбите за 2009 и 2010 г. е съответно 146 и 144% (фиг. 1, табл. 2).

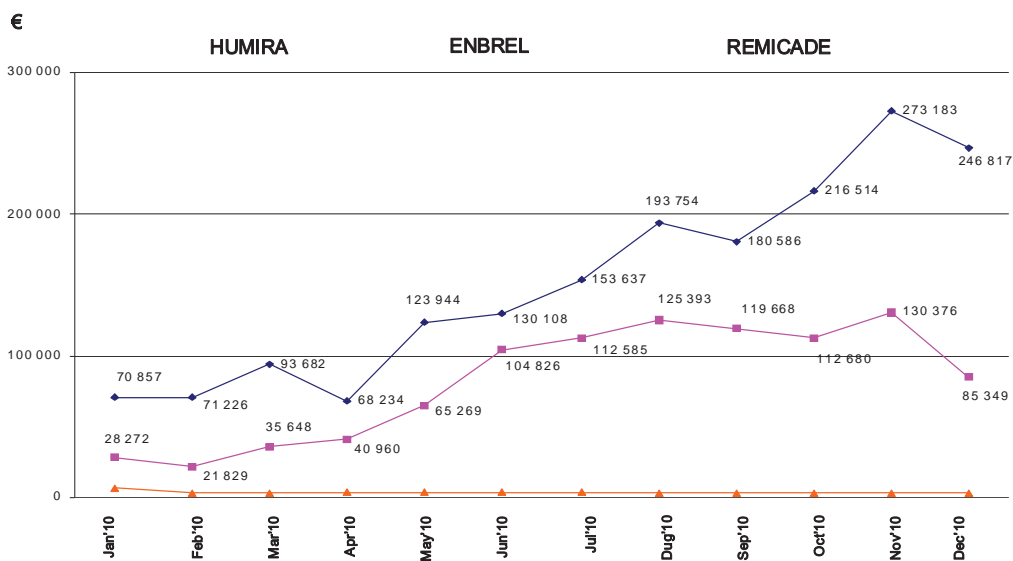
От табл. 2 се вижда, че цената на биологичните DMARDs у нас е съпоставима с тази в другите страни. Годишното лечение на един болен в Р. България с Enbrel за 2010 г. е 12 606 евро и е с около 1000 евро по-малко от предходната 2009 г. Годишното лечение на един болен с Humira за 2010 г. е 14 824 евро и е без съществена динамика спрямо 2009 г.

Таблица 2. Цена на лечението със синтетични и биологични DMARDs за 1 година в страните от Европейския съюз [10] и Р. България

Лекарствен продукт	Година на разрешение	Годишен разход на пациент в евро	
		Европейски съюз	Р. България
Sulfasalazine (Salasopyrin)	1942	650	161
Aurothiomalic acid	1948	300-400	NA
Hydroxychloroquine	1952	100-150	74
Penicillamine (Cuprenil)	1957	150-250	262
Auranofin	1982	440	NA
Methotrexate 10 mg/седм.	1988	200-420	36
Azathioprine (Imuran)	1978	NA	146
Cyclosporin A	1993	3-4000	NA
Leflunomide (Arava)	1998	1440	933
Etanercept (Enbrel)	1998	9-15 000	12606
Infliximab (Remicade)	1998	10-18 000	NA
Anakinra (Kinret)	2001	10-12 000	NA
Adalimumab (Humira)	2003	10-15 000	14824
Rituximab (Mabthera)	2006	7-10 000	NA
Abatacept (Orencia)	2006	15-19 000	NA

Болните с възпалителни ставни заболявания през 2010 г. са използвали само Humira и Enbrel. Infliximab (Remicade) не е прилаган през този период за лечение на ревматични заболявания, въпреки че е първият анти-TNF-α, използван у нас [2]. От таблица 1 се вижда,

че по-голямата част от болните са били на лечение с Humira – 61%, а с Enbrel – 39%. В паричен еквивалент това означава, че около 65% от средствата за инхибитори на TNF-α са изразходвани за лечение с Humira и 35% – за Enbrel (фиг. 2).



Фиг. 2. Месечни продажби на HUMIRA, ENBREL и REMICADE в Р. България 2010 г. (в евро)

Синтетични DMARDs

През 2010 г. 3447 болни от RA са лекувани с различни синтетични DMARDs. Това означава, че 11.6% от ревматоидната популация у нас е на някакво синтетично болестопроменящо антиревматично средство. Малкият брой на болните, лекувани с DMARDs, не е добър показател. Това е индикатор, че голяма част от болните с RA не се лекуват правилно. Вероятно последиците ще са по-ранна и по-честа инвалидизация, увеличена загуба на живот и по-висока смъртност. Предстои да направим подробен анализ в това отношение. Цената на терапията не може да бъде сериозен аргумент в този случай (вж. табл. 2). Лечението с Methotrexate (считано като „златен стандарт“ в момента) в България струва между 36 € и 60 € за една година в зависимост от дозата. Положителен е фактът, че най-много пациенти се лекуват с метотрексат – 9.1% от болните с RA. Прави впечатление лекият спад в употребата на метотрексат за 2010 г. (с около 10%), което е във връзка с повишените продажби на Arava. С Leflunomide (Arava) се лекуват 0.9% от болните с RA (вж. табл. 1). Ръстът от 36% е в корелация с протокола за започване на лечение с блокери на TNF- α само след доказана неефективност или непоносимост към Methotrexate и Leflunomide. Значителен спад се наблюдава в употребата на Sulfasalazine и Hydroxychloroquine, съответно с 43% и със 75%. През 2010 г. 1.2% от ревматично болните са приемали Sulfasalazine (Salasopyrin) и 0.3% – Hydroxychloroquine. Penicillamine (Cuprenil) и Imuran се прилагат много рядко, а Cyclosporin A и Cyclophosphamide не се използват у нас за лечение на RA (вж. табл. 1). За съжаление златните соли не са регистрирани в България, но отделни болни провеждат златолечение. Във Финландия и Швеция има сравнително по-високо потребление на златни соли и салазопирин, но то намалява, успоредно с нарастващата употреба на TNF инхибиторите [13].

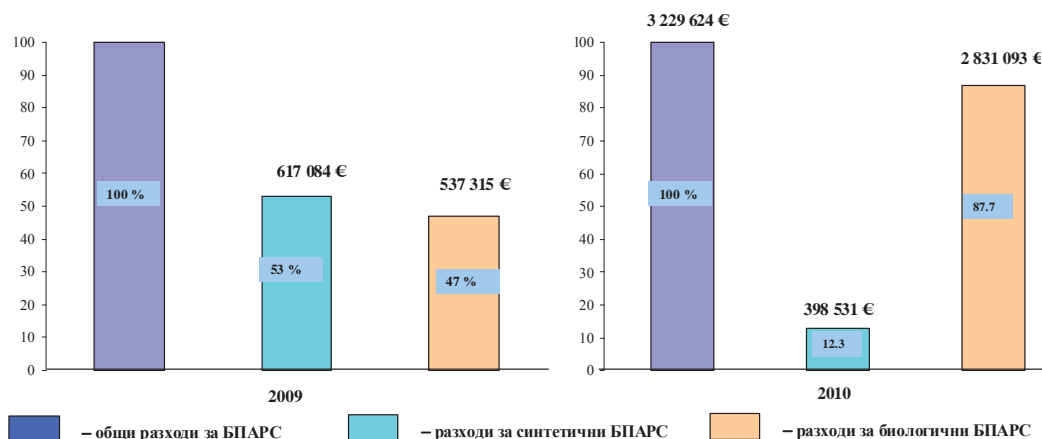
От табл. 2 се вижда, че у нас цената на синтетичните DMARDs, за разлика от биологичните, е по-ниска от тази в другите европейски страни. Така например годишното лечение на един болен с Methotrexate 10 mg/седмично е 36 € в България, докато в страните от Евросъюза е 200-420 €. Същото се отнася и за останалите синтетични болестопроменящи антиревматични средства (Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Leflunomide), от които Arava е с най-висока цена –

933 € на година у нас и 1440 € в страните от Европейския съюз. Така например продажбите на Arava у нас за 2010 г. възлизат на 255 653 €, което е с 31% повече от предходната година.

Продажбите на синтетични и биологични DMARDs у нас за 2010 г. са за 3 229 624 €. От тях 2831093 € са изразходвани за блокери на TNF- α , което е 87.7 % от сумарния пазар за всички болестопроменящи антиревматични средства. За синтетичните DMARDs са изразходвани 398 531 €, което е 12.3% от пазарния дял на всички DMARDs (фиг. 3). През 2009 г. за всички DMARDs са похарчени 1 154 399 €, като за биологичните – 537 315 €, а за синтетичните – 617 084 €, което е 47%, съответно 53% от сумарния дял на този пазар. Анализът на данните от 2009 г. и 2010 г. показва следното: 1) налице е сериозен ръст в разходите за болестопроменящите антиревматични средства и 2) налице е сериозна промяна в структурата на разходите за DMARDs. Ако през 2009 г. съотношението на биологичните към синтетичните DMARDs е било 47 към 53%, то през 2010 г. това съотношение е 87.7 към 12.3% (вж. фиг. 3). Фактът, че нарастват относителният и абсолютният дял на разходите за биологични средства, е положителен, но тревожи намаляването на употребата на синтетични болестопроменящи средства. Тези резултати дават основание да считаме, че българските ревматолози не използват изцяло възможностите на синтетичните DMARDs и преди да са изчерпани всичките им възможности, прибегват към употребата на биологични средства. Много важно е да се използват комбинации от различни болестопроменящи антиревматични средства и/или кортикостероиди съгласно правилата на добрата клинична практика, националните консенсуси и традиции. Като се имат предвид непрекъснато нарастващите здравни разходи и ограничените ресурси на здравната система, оценката на съотношението цена/ефективност е изключително важна задача на ревматолога. Така например годишната цена на TNF блокери Etanercept и Adalimumab (12 606 €-14 824 €) е много висока в сравнение с цената на синтетичните DMARDs. TNF инхибиторите са високо-ефективни и ценово оправдани при пациенти с активен RA и по-специално при пациенти с лош отговор към Methotrexate. Наблюденията от рутинната клинична практика показват, че блокери на TNF- α водят до незначително подобрене спрямо най-добрата конвенционална терапия [18]. Следователно обсервационните

наблюдения не подкрепят становището за широкото приложение на TNF блокери при лечението на RA [23]. Изучаването на директните разходи (цена на лекарството, мониторинг и третиране на НЛР) за лечението със синтетични DMARDs на един болен с RA за една година в Германия за периода 1998-2001 г. показва, че най-висока е цената на интрамускулните златни соли – 2106 €, следвани от Leflunomide – 2010 €, Azathio-

prine – 1878 €, Sulfasalazine – 1190 €, Methotrexate – 708 €, и Hydroxychloroquine – 684 € [24]. Въпреки високата ефективност, високата цена на биологичните DMARDs ограничава тяхното приложение. В повечето страни по света се забелязва задържане на нивата, постигнати през 2008 и 2009 г. Така например в Италия само 6.3% от популацията с ревматоиден артрит получава блокери на TNF-α през последните две години.



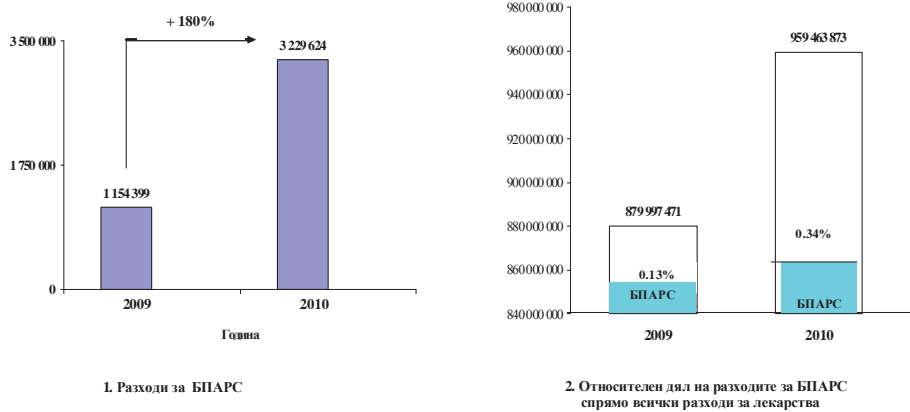
Фиг. 3. Относителен дял на разходите за синтетични и биологични БПАРС в Р. България

Пазарът на лекарствени продукти в Р. България за 2009 и 2010 г. е представен на фиг. 4. Вижда се, че от 879 997 471 € през 2009 г. той е нараснал с 11% и е достигнал 959 463 873 € на следващата година. Положително явление е, че средствата за синтетични и биологични DMARDs са увеличени със 180% – от 0.13% за 2009 г. на 0.34% за 2010 г. от целия фармацевтичен пазар. Този ръст е преди всичко за сметка на биологичните DMARDs. Разрастването на пазара както у нас, така и по света се дължи изцяло на биологичните лекарствени продукти. Докато 90% от пациентите се лекуват с конвенционални лекарствени средства, то над 90% от разходните стойности принадлежат на новите биологични продукти. Ето защо не е изненадващо, че цената на тези медикаменти е обект на многобройни дискусии относно това, как те трябва да бъдат остойностени и заплащани.

Дори малки промени в индикациите, лечебните стратегии и работата с пациента могат да окажат голямо влияние върху разходната стой-

ност, което налага провеждането на детайлни проучвания върху начините за постигане на най-добра стойност за вече предприетите разходи. Вариациите в потреблението на продуктите отразяват вариациите във възможността за отделяне на средства в различните здравни системи, както и в приоритетите, определени в рамките на наличните финансови ресурси.

По-високите разходни стойности за биологичните лекарствени продукти промениха и съотношението между разходите за лекарства и тези за други ресурси – като заплати за медицински и немедицински специалисти, изследвания, непреки разходи и др. Следователно, оптимизирането на потреблението на TNF инхибиторите и другите биологични средства е от съществено значение, което от гледна точка на разходната ефективност, в зависимост от финансовите възможности и приоритети на здравната система, оправдава влагането на повече средства за получаване на високоефективно лечение и ограничаване инвалидизацията на тези болни [4].



Фиг. 4. Продажби на БПАРС (синтетични и биологични) за 2009 и 2010 г. в Р. България (в евро)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въвеждането на TNF инхибиторите е съществена крачка в развитието на лечението на RA, AS и PsA [26]. Този прогрес обаче е на цена, която много трудно може да бъде понесена от отделния пациент. Реимбурсирането е ключът към подобряване достъпа до това лечение.

Заплащането от здравноосигурителната система също е подложено на бюджетни рестрикции, поради което се налага определянето на приоритети. Употребата на ефективни и скъпи лекарствени продукти в страните от Европейския съюз е в тясна връзка с производителността на труда и доходите на глава от населението. Потреблението им е силно ограничено в страните с ниски доходи, каквато е и нашата страна [13].

Установяването на общ пазар с общи цени за всички страни създаде сериозни затруднения за достъпа до новите лекарствени продукти.

Забележително е, че някои по-малки европейски държави, като Норвегия, Швеция и до известна степен Холандия, са развили потреблението на TNF инхибиторите в степен, сходна с тази в САЩ. Причините за това явление са различни, но си струва да отбележим, че те притежават доста ефективна система за оценяване на здравните технологии (НТА) и често пъти вземат решения, които са по-скоро социално ориентирани, отколкото контролиращи разходите за здравеопазване [13].

Финландия и Швеция имат сравнително високо потребление на по-старите DMARDs (златни соли, салазопирин). Потреблението на тези лекарствени продукти обаче намалява, успоредно с нарастващата употреба на TNF инхибиторите.

Налице са интересни разлики в потреблението на различните лекарствени продукти, които отразяват националните предпочитания и приоритети. През 2010 г. у нас леко е намалял броят на болните

от RA, лекувани със синтетични DMARDs. Налице е увеличение потреблението на Leflumomide (Arava) за сметка на Methotrexate. Този факт се обяснява с консенсуса на БДР, че биологично средство при болни от RA се включва само след неповлияване на артритата от Methotrexate и Leflumomid.

Разходите за биологичните DMARDs са значително увеличени спрямо предходната година. Това е за сметка преди всичко на болните от RA и AS. Липсата на достатъчно ефективни синтетични лекарствени продукти (NSAIDs и DMARDs) за лечението на AS стимулира потреблението на биологични средства. Въпреки нарасналото потребление на биологични средства за лечението на възпалителните ставни заболявания у нас, процентът на обхванатите е все още много малък в сравнение с другите страни от Европейския съюз. Това показва, че достъпът до скъпоструващото и високоэффективно лечение с биологични DMARDs у нас е силно ограничен.

Достъпът до ревматолог и ранното диагностициране и лечение се различават между различните страни. Така например във Франция един ревматолог обслужва 25 000 души, в САЩ – 50 000 души, докато във Великобритания – 150 000 души, а в Германия – 200 000 души. У нас на 60 000 от населението над 18-годишна възраст се пада един ревматолог. За съжаление ревматологичната мрежа в страната е развита неравномерно. Като добавим и неправилното насочване на ревматично болните от ОПЛ към други специалисти (ортопеди, невролози, физиотерапевти), става ясно защо се компроментира ранното поставяне на диагнозата и правилното лечение на тези пациенти [1].

Средногодишната цена на биологичните DMARDs в Р. България е от 12 606 до 14 824 евро, а на метотрексат при 10 mg/седм. е 36 евро. Лечението с биологични средства е свързано с допъл-

нителни разходи, касаещи мониторинга на лечението, лекарския труд и т.н. Рандомизираните клинични проучвания показват подобрието на DSA28 и ACR отговора при лечението на болните от RA, AS, и PsA с блокери на TNF- α . Като се има предвид ефективността на това скъпо лечение, заплащането му от здравноосигурителната система си струва [7]. Тези огромни разходи се поемат солидарно, поради което включването на болните трябва много точно да се прецизира.

В хода на проследяването и проучването на ефекта и нежеланите реакции от страна на TNF инхибиторите, оформянето на окончателни заключения, базирани върху доказателства, засега е невъзможно. Точните индикации и последствия от лечението все още се проучват.

Библиография

1. Николов, Н., М. Панчовска и Зл. Коларов. Икономически анализи в ревматологията. – Ревматология, **19**, 2011, № 4, 5-12.
2. Стоилов, Н., Р. Рашков и Р. Стоилов. Антифосфолипиден синдром – исторически данни, етиология и патогенеза. – Ревматология, **19**, 2011, № 4, 26-33.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., **46**, 2008, № 2, 328-346.
4. Adams, C. P. et V. V. Brantner. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? – Health Aff. (Millwood), **25**, 2006, 420-428.
5. Antoni, M. R. et al. Cooperative of QoL in rheumatic disease: results of a survey among 6,000 patients across 11 European countries. – Arthritis Rheum., **46**, 2002, ACR (abstract).
6. Braun, J., J. Listing et J. Sieper. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study. – Arthritis Rheum., **52**, 2005, 4049-4050.
7. Venucci, M. et al. Cost effectiveness analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. A systematic review literature. – Int. J. Rheum., 2011, Article ID 845496, 6 pages.
8. Bathon, J. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patient with early rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., **343**, 2000, № 22, 1586-1593.
9. EFPIA The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations annual report. http://www.efpia.org/6_public/annual.
10. Feix, E. et al. Impact of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. – J. Rheumatol., **25**, 1997, 44-50.
11. Hakala, M., R. Pollanen et P. Nieminen. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. – J. Rheumatol., **20**, 1993, № 10, 1674-1678.
12. Helmick, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. – Arthritis Rheum., **58**, 2008, 15-25.
13. Jönsson, B., G. Kobelt et J. Smolen. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. – Eur. J. Health Econ., **8**, 2008, Suppl. 2, S61-S86.
14. Leardini, G. et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. – Clin. Exp. Rheum., **20**, 2002, № 4, 505-515.
15. Kobelt, G. et F. Kasteng. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. October 2009.
16. Kobelt, G. et al. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., **46**, 2002, № 9, 2310-2319.
17. Klarenskog, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. – Lancet, **363**, 2004, № 9410, 675-681.
18. Merkesdal, S. et J. Ruof. Current aspects of cost effectiveness of TNF- α blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. – Zeitschrift für Rheumatol., **61**, 2002, № 3, 1122-1132.
19. Podubny, D. Improving Diagnosis of Ankylosing Spondylitis and Spondyloarthritis in General, CME. – Medscape, 22.11.2011.
20. Quan, V. D., Chiun-Fang Chiou and R. Duboas. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept and Infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. – J. Manag. Care Pharm., **12**, 2006, № 7, 555-569.
21. Roux, C. H. et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. – J. Rheumatol., **34**, 2007, № 1, 117-22.
22. Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. – Ann. Rheum. Dis., **64**, 2005, 1431-1435.
23. Scott, D. L. et G. Kingsley. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. – Arthr. Reas Ther., **23**, 2010, 115.
24. Schadlich, P. K. et al. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMAR therapy including leflunomide in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARs and patient-related costs. – PharmacoEconomics, **23**, 2005, № 4, 377-393.
25. Silman, A. J. et J. E. Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. – Arthritis Res., 2002, № 4, suppl. 3, 265-272.
26. Smolen, J. S. et al. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. – Lancet, **370**, 2007, 1861-1874.
27. Smolen, J. S. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. – Arthritis Rheum., **54**, 2006, № 3, 702-710.
28. Symmons, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. – Rheumatology (Oxford), **41**, 2002, № 7, 793-800.
29. Torrance, G. W. Measurement of health state utility for economic appraisal: a review. – J. Health Econ., **5**, 1986, № 1, 1-30.
30. Weinblatt, M. E. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. – N. Engl. J. Med., **340**, 1999, № 4, 253-259.
31. World Health Organisation. Dearth and DALY estimated for 2002 by cause for WHO member states. – In: WHO, Geneva, 2002.

Постъпила за печат на 6 март 2012 г.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Р. Стоилов
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

Address for correspondence:

Assoc. Prof. R. Stoilov, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia