

Том 11, кн. 1

ISSN 1313-860X

Vol. 11, №1

БЪЛГАРСКО
СПИСАНИЕ
ЗА ОБЩЕСТВЕНО
ЗДРАВЕ

2019

BULGARIAN
JOURNAL
OF PUBLIC
HEALTH



Издание на
Националния център по
обществено здраве и анализи



Published by
the National Center of
Public Health and Analyses

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНИЯ ЦЕНТЪР ПО
ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

ЦЕЛ И ОБХВАТ

“Българско списание за обществено здраве” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здраве на населението (жените, децата), промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език, публикувани на интернет страницата на Националния център по общественото здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор: Проф. д-р Петко Салчев, дм
Зам. главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм
Отговорен секретар: Татяна Каранешева, дм
Редактор на английски: Калина Сиракова
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева, дм
Гр. дизайн и предпечат: Боряна Мекушина
WEB администратор: Рени Петкова, дм

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)
Проф. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Илиана Янева, дм (НЦОЗА)
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Антоанета Манолова, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)
Проф. д-р Валерия Хаджидекова, дм (НЦРРЗ)
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн (МУ, Плевен)
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм

МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Херман Дитер (Германия)
Проф. Дюла Дура, дм (Унгария)
Проф. Игор Глазунов (Русия)
Проф. д-р Вилиус Грабаускас (Литва)
Проф. Андреас Хензел (Германия)
Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)
Проф. д-р Вилле Летинен, дм (Финландия)
Агнета Ингве, дм (Швеция)
Проф. д-р Мартин Макки (Обединено Кралство)
Д-р Жоао Бреда (Португалия)
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)

АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор
“Българско списание за обществено здраве”
Национален център по обществено здраве и анализи
Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431, България
e-mail: t.karanешева@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH
OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL CENTER OF
PUBLIC HEALTH PROTECTION AND ANALISES

AIMS AND SCOPE

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/ women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published quarterly in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses (www.ncpha.government.bg).

EDITORIAL BOARD AND STAFF

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD
Deputy Editor: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva, PhD
Editor in English: Kalina Sirakova
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva, PhD
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina
WEB администратор: Remy Petkova, PhD

EDITORIAL BOARD

Assoc. Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Iliana Yaneva, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Natasha Danova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Antoaneta Manolova, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, DSc (NCRPP)
Prof. Valeria Hadzhidekova, MD, DSc (NCRPP)
Assoc. Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)
Assoc. Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, DSc (MU, Plevan)
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCMB)
Assoc. Prof. Lilyana Chipiliska, MD, PhD

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. Hermann H. Dieter, MD, PhD (Germany)
Prof. Gyula Dura, Dr. Biol. Med. PhD (Hungary)
Prof. Igor Glazunov (Russia)
Prof. Dr. Vilius Grabauskas (Lithuania)
Prof. Andreas Hensel (Germany)
Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (Macedonia)
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)
Agneta Yngve, PhD (Sweden)
Prof. Dr. Martin McKee (United Kingdom)
Dr. Joao Breda (Portugal)
Prof. Arnstein Mykletun, PhD (Norway)

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

Prof. Petko Salchev, MD, PhD - Editor-in-Chief
„Bulgarian Journal of Public Health”
National Center of Public Health and Analyses
15 Acad. Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, BULGARIA
e-mail: t.karanешева@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

СЪДЪРЖАНИЕ

ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

ОЦЕНКА НА ПАЗАРА НА БИОЛОГИЧНИТЕ
ПРЕПАРАТИ, ВКЛЮЧЕНИ В ПОЗИТИВНИЯ
ЛЕКАРСТВЕН СПИСЪК И БЮДЖЕТНОТО
ВЪЗДЕЙСТВИЕ ПРИ ВЪВЕЖДАНЕТО НА
НОВ ПРЕПАРАТ

3

П. Салчев, Т. Веков

НЕКОНВЕНЦИОНАЛНИ МЕТОДИ
В МЕДИЦИНАТА – ПРОБЛЕМИ В
БЪЛГАРСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО

46

И. Янева, Т. Каранешева

БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

ЗАХАРИ, ХРАНИ И ЗДРАВЕ

55

Д. Гюрова

ДИСКУСИЯ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАСТИТЕЛНИ
И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИНА НИВО
ТРАНСПОРТНИ СИСТЕМИ

65

И. Янева, В. Балабански, Т. Каранешева

CONTENTS

HEALTH POLICY AND PRACTICE

ASSESSMENT OF THE MARKET FOR
BIOLOGICAL PREPARATIONS, INCLUDED IN
THE POSITIVE DRUG LIST (PDL), AND THE
BUDGETARY IMPACT OF INTRODUCING A
NEW PREPARATION

P. Salchev, T. Vekov

NON-CONVENTIONAL METHODS OF
MEDICINE IN BULGARIA: PROBLEMS OF
LEGISLATION

I. Yaneva, T. Karanesheva

FOOD SAFETY

SUGARS, FOOD AND HEALTH

D. Gyurova

DISCUSSION

INTERACTIONS BETWEEN HERBS AND
DRUGS AT THE LEVEL OF TRANSPORT
SYSTEMS

I. Yaneva, V. Balabanski, T. Karanesheva

ОЦЕНКА НА ПАЗАРА НА БИОЛОГИЧНИТЕ ПРЕПАРАТИ, ВКЛЮЧЕНИ В ПОЗИТИВНИЯ ЛЕКАРСТВЕН СПИСЪК И БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ПРИ ВЪВЕЖДАНЕТО НА НОВ ПРЕПАРАТ

Петко Салчев¹, Тони Веков²

¹Национален център по общественото здраве и анализи

²Фармацевтичен факултет, МУ- Плевен

РЕЗЮМЕ

В статията са разгледани данните за използването, заплащането, пазарния дял и въздействието върху бюджета на НЗОК (перспективата на платеща) на биологичните препарати, включени в позитивния лекарствен списък, както и анализ на фармакологични данни, ефективността и въздействието върху бюджета при въвеждането на нова технология за лечение на група заболявания с биологичните лекарствени средства.

В първата част на проучването е анализиран пазарът на Rituximab (MabThera), Cetrolizumab (Cimzia), Golimumab (Simponi), Tocilizumab (RoActemra), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Belimumab (Benlysta), Ustekinumab (Stelara), които са включени за заплащане от НЗОК за 2015 година.

Във втората част е анализирано въвеждането на нова технология – Secucinumab (Cosentyx) – АТС код -L04AC10 и бюджетното въздействие върху платеща.

Ключови думи: пазарен дял, фармакоикономически анализ, анализ на бюджетно въздействие, въвеждане на нова здравна технология

ВЪВЕДЕНИЕ

В настоящия анализ са разгледани данните за използването, заплащането, пазарния дял и въздействието върху бюджета на НЗОК (перспективата на платеща) на биологичните препарати, включени в позитивния лекарствен списък, както и анализ на фармакологични данни, ефективността и въздействието върху бюджета при въвеждането на нова технология за лечение на група заболявания с биологичните лекарствени средства.

В анализа са включени следните лекарствени средства: Rituximab (MabThera), Cetrolizumab (Cimzia), Golimumab (Simponi), Tocilizumab (RoActemra), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Belimumab (Benlysta), Ustekinumab (Stelara).

Във втората част е анализирано въвеждането на нова технология – Secucinumab (Cosentyx) – АТС код -L04AC10.

ASSESSMENT OF THE MARKET FOR BIOLOGICAL PREPARATIONS, INCLUDED IN THE POSITIVE DRUG LIST (PDL), AND THE BUDGETARY IMPACT OF INTRODUCING A NEW PREPARATION

Petko Salchev ¹, Tony Vekov ²

¹ National Center of Public Health and Analyses

² Faculty of Pharmacy, Medical University - Pleven

SUMMARY

The article presented examines the usage, payment, market share and impact on the budget of the National Health Insurance Fund (NHIF), (the perspective of the payer) as well as analysis of pharmacological data, effectiveness and impact on the budget when introducing a new technology for treatment of a group of diseases with biological medicinal products.

In the first part of the study, the market for Rituximab (MabThera), Cetrolizumab (Cimzia), Golimumab (Simponi), Tocilizumab (RoActemra), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Belimumab (Benlysta), Ustekinumab (Stelara), which are included for payment by the NHIF for 2015, has been analyzed.

The second part analyzes the introduction of a new technology - Secucinumab (Cosentyx) – (ATC code - L04AC10), and the budgetary impact on the payer.

Key words: market share, pharmaco-economic analysis, budget impact analysis, introduction of new health technology

INTRODUCTION

This analysis analyzes the data on the use, payment, market share and impact on the budget of the NHIF (the perspective of the payer), as well as analysis of pharmacological data, effectiveness and impact on the budget when introducing a new technology for treatment of a group of diseases with biological medicinal funds.

The following drugs are included in the assay: Rituximab (MabThera), Cetrolizumab (Cimzia), Golimumab (Simponi), Tocilizumab (RoActemra), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Belimumab (Benlysta) and Ustekinumab (Stelara).

The second part analyzes the introduction of a new technology - Secucinumab (Cosentyx) – (ATC code - L04AC10).

В първата част на проучването е анализиран пазарът на всички изброени лекарствени препарати за лечението на следните заболявания, които са включени за заплащане от НЗОК за 2015 година.

The first part of the study analyzes the market of all listed drugs for the treatment of the following diseases, which are included for payment by the NHIF for 2015.

Таблица 1. Заболявания по МКБ 10

Table 1. Diseases under ICD 10

Наименование на заболяването	Код по МКБ10 Code by ICD10	Name of the disease
Болест на Crohn [регионарен ентерит]	K50.0	Crohn's disease [regional enteritis]
Болест на Crohn на дебелото черво	K50.1	Crohn's disease of the colon
Улцерозен (хроничен) ентероколит	K51.0	Ulcerative (chronic) enterocolitis
Улцерозен (хроничен) илеоколит	K51.1	Ulcerative (chronic) ileocolitis
Улцерозен (хроничен) ректосигмоидит	K51.3	Ulcerative (chronic) rectosigmoiditis
Други улцерозни колити	K51.8	Other types of ulcerative colitis
Папулосквамозни увреждания	L40.0	Papulosquamous skin diseases
Синдром на Felty	M05.0	Felty's Syndrome
Ревматоидна болест със засягане на белия дроб (J99.0*)	M05.1	Rheumatoid disease associated lung involvement (J99.0*)
Ревматоиден артрит със засягане на други органи и системи	M05.3	Rheumatoid arthritis of multiple sites with involvement of other organs and systems
Други серопозитивни ревматоидни артрити	M05.8	Other types of seropositive rheumatoid arthritis
Инвалидизиращ артрит (L40.5i)	M07.1	Arthritis mutilans (L40. 5i)
Псориатичен спондилит (L40.5i)	M07.2	Psoriatic spondylitis (L40. 5i)
Други псориатични артропатии (L40.5i)	M07.3	Other types of psoriatic arthropathies (L40.5i)
Юношески анкилозиращ спондилит	M08.1	Juvenile ankylosing spondylitis
Юношески артрит със системно начало	M08.2	Juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset
Юношески полиартрит (серонегативен)	M08.3	Juvenile rheumatoid polyarthritis (seronegative)
Юношески пауциарткуларен артрит	M08.4	Pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis
Грануломатоза на Wegener	M31.3	Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's Granulomatosis (WG)
Дисеминиран lupus erythematosus с увреждане на други органи или системи	M32.1	Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement
Други форми на дисеминиран lupus erythematosus	M32.8	Other forms of systemic lupus erythematosus
Анкилозиращ спондилит	M45.0	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.1	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.2	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.4	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.5	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.6	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.7	Ankylosing spondylitis
Анкилозиращ спондилит	M45.8	Ankylosing spondylitis

Източник: НЗОК

Source: NHIF

Във втората част е анализирано въвеждането на здравната технология при три основни заболявания: плакетен псориазис, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит, включващ следните диагнози по МКБ

The second part analyzes the introduction of the health technology in three main diseases: plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis including the following diagnoses of ICD.

Таблица 2. Заболявания по МКБ 10, включени в групата за анализ**Table 2.** Diseases under ICD 10 included in the analysis group

Наименование на заболяването	Код по МКБ10 Code by ICD10	Name of the disease
Псориатичен спондилит (L40.5i)	M07.2	Psoriatic spondylitis (L40.5i)
Анкилозиращ спондилит	M45.0	Ankylosing spondylitis
Артропатичен псориазис (M07.0-M07.3*, M09.0*)	L40.5	Arthropathic psoriasis (M07.0-M07.3*, M09.0*)
Парапсориазис с големи плаки	L41.4	Parasporidiasis with large plaques
Юношески артрит при псориазис (L40.5i)	M09.0	Juvenile arthritis in psoriasis (L40.5i)
Генерализиран пустулозен псориазис	L40.1	Generalized pustular psoriasis

При анализа са ползвани данни от НСЦРЛС, НЗОК и доклади по ОЗТ на различни агенции, работещи в областта на оценка на здравните технологии, както и досиета на притежатели на разрешителното за употреба.

Анализ на ситуацията (Ситуационен анализ)

Проведеното проучване е на базата на данни за 2015 година и включва регистрационен статус, лекувани болни, пазар и пазарен дял.

При анализ на разходите на НЗОК за лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели за периода януари 2015 г. – декември 2015 г. се наблюдава процес на нарастване на сумата, заплатена от НЗОК, като тенденцията на непрекъснато нарастване през годините продължава и през 2015 г.

Общите разходи за лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели, заплащани напълно или частично от НЗОК през 2015 г., са 648 822 420 лв., а през 2014 г. са 599 775 236 лв. Отчетеното увеличение е 8,18% или 49 047 184 лв.

Таблица 3. Сравнителни данни съобразно ЗБНЗОК 2015 г.

The analysis used data from National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products (NCPRMP), NHIF and Health Technology Assessment (HTA) reports from different agencies working in the field of HTA as well as dossiers from the holders of the marketing authorization.

Situation Analysis

The survey is based on data for the 2015 and includes registration status, treated patients, market and market share.

When analyzing the expenses of the NHIF for medicines, medical devices and dietetic foods for special medical purposes for the period January 2015 - December 2015 there is a process of increasing the amount paid by the NHIF and the trend of continuous increase over the years continues in 2015, too.

The total expenses for medicinal products, medical devices and dietetic foods for special medical purposes, paid in full or in part by NHIF in 2015, are BGN 648 822 420, and BGN 599 775 236 in 2014. The reported increase is 8, 18% or BGN 49 047 184.

Table 3. Comparative data according to Law for the budget of the National Health Insurance Fund (LBNHIF) 2015

	2014 г.	2015 г.
Бюджет НЗОК / Budget of the NHIF	545 000 000**	544 164 000
Реимбурсна сума, лв. / Reimbursement amount, BGN	599 775 236	648 822 420
в т.ч. по протоколи / Including. by protocols	311 768 597	353 275 590
относителен дял в % / Relative share in %	52%	54%
в т.ч. / Including		
протокол IA / Protocol IA	179 863 637	215 728 306
протокол IB / Protocol IB	17 117 170	18 744 329

Забележка: (**) 527 млн.лв. за лекарствени продукти и 18 млн.лв. за медицински изделия в извънболничната помощ
Източник: НЗОК

Note: (**) BGN 527 million for medicinal products and BGN 18 mln. for medical devices in outpatient care
Source: NHIF

На следващата таблица са представени данни за разходите за лекарствени продукти на НЗОК по анатомо-терапевтични групи.

The following table presents data on the costs of NHIF medicinal products in anatomical therapeutic groups.

Таблица 4. Сравнителни данни на разходите по анатомо-терапевтични групи

Table 4. Comparative cost data for anatomical therapeutic groups

Група Group	Наименование на анатомотерапевтичната група Name of the anatomical therapeutic group	2014 г.	2015 г.	% на нарастване Percentage increase
A	Храносмилателна система и метаболизъм Digestive system and metabolism	128 571 129	138 295 919	8%
L	Антинеопластични и имуномодулиращи лекарствени продукти Antineoplastic and immunomodulatory medicinal products	115 544 765	137 902 668	19%
R	Дихателна система / Respiratory system	82 729 000	87 586 090	6%
C	Сърдечно-съдова система / Cardiovascular system	83 120 557	79 752 942	-4%
N	Нервна система / Nervous system	62 129 421	62 617 295	1%
B	Кръв и кръвообразуващи органи / Blood and blood-forming organs	53 108 673	61 576 127	16%
J	Антиинфекциозни лекарствени продукти за системно приложение / Anti-infective drugs for systemic use	16 975 919	20 914 467	23%
G	Пикочо-полова система / Urogenital system	10 273 659	10 286 924	0%
W	Глюкомери и тест – ленти / Glucometers and test strips	9 152 425	8 527 508	-7%
V	Разни / Miscellaneous	8 637 433	8 864 152	3%
S	Сензорни органи / Sensory organs	7 392 737	7 313 952	-1%
H	Хормонални лекарствени продукти за системно приложение, с изключение на полови хормони / Hormonal drugs for systemic administration, excluding sex hormones	6 855 664	7 225 515	5%
M	Мускулно-скелетна система / Musculoskeletal system	1 641 494	3 310 550	102%
P	Антипаразитни продукти, инсектициди и репеленти / Antiparasitic products, insecticides and repellents	132 620	117 908	-11%
X	Диетични храни за специални медицински цели / Dietary foods for special medical purposes	1 765 600	2 217 197	26%
Y	Медицински изделия / Medical devices	11 709 780	12 122 225	4%
Z	Незалепващи превръзки / Non-stick bandages	32 784	190 982	483%

Източник: НЗОК

Източник: НЗОК Source: NCPHA

От данните е видно, че разходите в анатомо-терапевтичната група, към която попадат анализираният лекарствени препарати L „Антинеопластични и имуномодулиращи лекарствени продукти“ за 2015 г., са 21,25% от общите разходи, които НЗОК е заплатила за лекарствени средства. Наблюдава се съответно и увеличение с 19% спрямо предходната година като в абсолютната стойност нарастването е 22 357 903 лв. и е водеща група сред останалите лекарствени средства (относителен дял 45,58% от общата сума на нарастване).

The data show that the costs of the anatomical treatment group for the analyzed drugs „Antineoplastic and Immunomodulating Medicinal Products“ for the 2015 are 21.25% of the total expenditures paid by the NHIF for pharmaceuticals, observing respectively and an increase of 19% compared to the previous year, with an absolute value of BGN 22 357 903 and is a leading group among the other medicines (45.58% of the total increase).

На следващата таблица е представен регистрационен статус на лекарствените средства (от електронния регистър на НСЦРЛС).

The following table shows the registration status of the drugs (from the NCPRMP Electronic Register).

Таблица 5. Регистрационен статус на лекарствени-
те средства в ПЛСTable 5. Registration status of medicinal products in
Positive Drug List

Лекарствен продукт Medicinal product	АТС класификация Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System	Международно непатентно наименование International Nonproprietary Names (INN)	Дефинирана дневна доза (ДДД) Defined Daily Doses (DDD)	Цена търговец на едро Wholesaler price	Цена търговец на дребно Retailer price	Референтна стойност за DDD DDD values	Стойност на опаковка на база референтна стойност Package value based on reference value	Ниво на заплащан- е в % Level of payment in%	Стойност на заплащане в лв. Value of remuneration in BGN.	Дата на актуализация Date updated
MabThera, Concentrate for solution for infusion, 100, mg/10 ml, Pack:	L01XC02	Rituximab	2000 Non nomenclature value	-	1013.47	9944.56	994.46	75	745.84	16.5.2015
MabThera, Concentrate for solution for infusion, 500, mg/50 ml, Pack: 1	L01XC02	Rituximab	2000 Non nomenclature value	-	2486.14	9944.56	2486.14	75	1864.61	16.5.2015
CIMZIA, solution for injection 2 pre-filled syringes + 2 alcohol wipes, 200, mg, Pack: 2	L04AB05	Cetrolizumab	14 mg	-	1722.54	60.29191	1722.54	75	1291.91	2.12.2015
Simponi, Solution for injection, 50 mg/0.5 ml, -, Pack: 1 pre-filled syringe	L04AB06	Golimimumab	1.66 mg	-	1974.52	65.55511	1974.52	75	1480.89	2.5.2015
Simponi, Solution for injection, 50 mg/0.5 ml, -, Pack: 1 pre-filled pen	L04AB06	Golimimumab	1.66 mg	-	1974.52	65.55511	1974.52	75	1480.89	2.5.2015
RoActemra, Concentrate for solution for infusion, 20 mg/ml - 4 ml, mg, Pack: 1	L04AC07	Tocilizumab	20 mg	-	322.78	71.2075	284.83	75	213.62	16.12.2014
RoActemra, Concentrate for solution for infusion, 20 mg/ml - 10 ml, mg, Pack: 1	L04AC07	Tocilizumab	20 mg	-	742.58	71.2075	712.08	75	534.06	16.12.2014
RoActemra, Concentrate for solution for infusion, 20 mg/ml - 20 ml, mg, Pack: 1	L04AC07	Tocilizumab	20 mg	-	1424.15	71.2075	1424.15	75	1068.11	16.12.2014
RoActemra, Solution for injection, 162, mg, Pack: 4 pre-filled syringes	L04AC07	Tocilizumab	20 mg	-	2052.72	63.35556	2052.72	75	1539.54	2.7.2015
ENBREL 50 mg solution for injection in pre-filled pen 50 mg/ml - 1 ml x 4 pre-filled pens +4 alcohol swabs, Solution for injection, 50, mg, Pack: 4	L04AB01	Etanercept	7 mg	-	1728.43	60.49807	1728.43	75	1296.32	2.3.2016
ENBREL 25 powder and solvent for solution for injection, 25 mg x 4, Powder and solvent for solution for injection, 25, mg, Pack: 4	L04AB01	Etanercept	7 mg	-	885.20	60.49807	864.52	75	648.39	2.4.2016
Humira, Solution for injection, 40mg/0.8ml, -, Pack: 2 carton pack (Each carton contains: 1 vial +1 syringe +1 needle +1 sterile adapter, 2 alcohol pads)	L04AB04	Adalimumab	2.9 mg	-	1928.63	69.90323	1928.63	75	1446.47	2.3.2016
Benlysta, Powder for concentrate for solution for infusion, 120, mg, Pack: 1	L04AA26	Belimumab	25 mg	317.06	-	64.4125	309.18	100	309.18	2.6.2016
Benlysta, Powder for concentrate for solution for infusion, 400, mg, Pack: 1	L04AA26	Belimumab	25 mg	1030.60	-	64.4125	1030.60	100	1030.60	2.4.2016
STELARA, Solution for injection, 45, mg, Pack: 1	L04AC05	Ustekinumab	0.54 mg	-	6103.16	73.24085	6103.16	75	4577.37	2.6.2016

През 2015 година към НЗОК са осъществени общо 30 222 броя експертизи по подадени заявления от граждани за реимбурсиране на лекарствени продукти. От всички експертизи 36,04% (10 879 броя) се падат на деветте наблюдавани заболявания, като удовлетвореността (брой приети експертизи) е 87,31% (9 498 броя нови пациенти).

Таблица 6. Брой експертизи, осъществени на база постъпили заявителни документи за 2015 г. за наблюдаваната група заболявания

2015 г. МКБ код / рубрика ICD code / heading	Брой експертизи, осъществени на база постъпили заявителни документи Number of expert reports carried out on the basis of submitted supporting documents			
	Наименование Name	Брой експертизи Number of expert reports	Приети Accepted	Отн. дял на приетите експертизи Relative share of accepted expert reports
K50, K51	Болест на CROHN, Улцерозен колит / Crohn's disease, Ulcerative colitis	427	408	95,55%
L40.0	Псориазис вулгарис / Psoriasis vulgaris	680	539	79,26%
M05	Серопозитивен ревматоиден артрит / Seropositive rheumatoid arthritis	4 133	3 572	86,43%
M07	Псориатичен артрит / Psoriatic arthritis	1 663	1 427	85,81%
M08	Юношески (ювенилен) артрит / Juvenile arthritis	218	215	98,62%
M31.3	Грануломатоза на Wegener Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's Granulomatosis (WG)	48	42	87,50%
M32.1	Дисеминиран lupus erythematosus с увреждане на други органи или системи Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	213	183	85,92%
M32.8	Други форми на дисеминиран lupus erythematosus Other forms of systemic lupus erythematosus	196	170	86,73%
M45	Анкилозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	3 301	2 942	89,12%
Общо за 10 заболявания / A total of 10 diseases		10 879	9 498	87,31%
Общо за всички заболявания / Total for all diseases		30 222	27 098	89,66%

Източник: НЗОК

In 2015, a total of 30 222 expert examinations were performed to the NHIF for applications submitted by citizens for the reimbursement of medicinal products. Of all the expert reports, 36, 04% (10 879) are among the nine observed diseases, where the satisfaction (number of expert opinions received) is 87.31% (9 498 new patients).

Table 6. Number of expert reports carried out on the basis of submitted application documents for the 2015 for the observed group of diseases

Source: NHIF

Разпределението на лекуваните пациенти по заболявания и съответно с вида на лекарствения препарат е представено на следващата таблица.

Общият брой на пациентите, получаващи заплащане за биологични лекарствени препарати за 2015 година, е 5 547 пациенти, като най-голям брой са както следва:

- M05.8 „Други серопозитивни ревматоидни артрити“ – 2 350 броя;
- M45.0 – M 45.8 „Анкилозиращ спондилит“ – 1 535 броя;
- M07.3 „Други псориатични артропатии“ (L40.5i) – 859 броя и
- L40.0 „Папулосквамозни увреждания“ – 229 броя.

Тези четири групи заболявания заемат 89,52% от всички лекувани пациенти с биологични препарати.

The distribution of the treated patients by disease and accordingly by the type of medicinal product is presented in the following table.

The total number of patients receiving payment for biological medicinal products for the 2015 is 5 547, the largest number being as follows:

- M05.8 „Other seropositive rheumatoid arthritis“ - 2,350;
- M45.0 - M 45.8 „Ankylosing Spondylitis“ - 1 535;
- M07.3 „Other psoriatic arthropathies“ (L40.5-) - 859 and
- L40.0 „Papulosquamous skin diseases“ - 229.

These four groups of diseases occupy 89.52% of all treated patients with biological preparations.

Таблица 7. Брой пациенти по заболявания и терапия през 2015 г.

Table 7. Number of patients by diseases and therapy in 2015

Код по МКБ10 CODE by ICD10	Наименование на заболяването Name of the disease	Код по НЗОК Code of the NHIF	Лекарствен препарат Drug	LF09 3	LF09 4	LF15 3	LF154	LF154	LF201	LF202	LF203	LF213	LF214	LF221	LF223	LF224	LF225	LF233
		Брой пациенти по абсцесивни заболявания / Number of patients with abscessive diseases		Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients	Брой пациенти / Number of patients
K50.0	Болест на Crohn [регионарен ентерит] / Crohn's disease [regional enteritis]	73												73				
K50.1	Болест на Crohn на дебелото черво / Crohn's disease of the colon	74												74				
K51.0	Улцерозен (хроничен) ентероколит / Ulcerative (chronic) enterocolitis	2					2											
K51.1	Улцерозен (хроничен) илеоколит / Ulcerative (chronic) ileocolitis	17					1							16				
K51.3	Улцерозен (хроничен) ректосигмоидит / Ulcerative (chronic) rectosigmoiditis	6												5				
K51.8	Други улцерозни колити / Other types of ulcerative colitis	21					1	3						17				
L40.0	Папулоквамозни заболявания / Papulosquamous skin diseases	229												174			55	
M05.0	Синдром на Felty / Felty's Syndrome	7							1	1	2	1		2				
M05.1	Рематозна болест със засягане на белия дроб (J99.0*) / Rheumatoid disease associated lung involvement (J99.0*)	1												1				
M05.3	Рематозен артрит със засягане на други органи и системи / Rheumatoid arthritis of multiple sites with involvement of other organs and systems	44					1	1	8	4	6	8		10				1
M05.8	Други серопозитивни ревматоидни артрити / Other types of seropositive rheumatoid arthritis	2350					15	52	316	165	375	337		674				139
M07.1	Идиопатичен артрит (L40.51) / Arthritis mutilans (L40.51)	6										5					1	
M07.2	Псориазичен спондилит (L40.51) / Psoriatic spondylitis (L40.51)	8					1					3		4				
M07.3	Други псориазични артропатии (L40.51) / Other types of psoriatic arthropathies (L40.51)	859					10	41				263		422			123	
M08.1	Юношески анкилозиращ спондилит / Juvenile ankylosing spondylitis	9												9				
M08.2	Юношески артрит със системно начало / Juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset	23							10	10	3							
M08.3	Юношески полиартрит (серонегативен) / Juvenile rheumatoid polyarthritis (seronegative)	90							18	11	4	7	26	24				
M08.4	Юношески полиартрит / Juvenile rheumatoid arthritis	22							2	1		1	16	2				
M31.3	Грануломатоза на Wegener / Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's Granulomatosis (WG)	12																
	Дисеминиран лупус еритематозос с увреждане на други органи или системи / Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	57																
M32.1	Други форми на дисеминиран лупус еритематозос / Other forms of systemic lupus erythematosus	102														24		
M32.8	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1528					36	215				567		710		53	49	
M45.0	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1										1						
M45.1	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1												1				
M45.2	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1																
M45.4	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1																
M45.5	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1																
M45.6	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1																
M45.7	Аналозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1																

При анализа на плащанията от страна на НЗОК при 10% отстъпка могат да се направят следните изводи:

1. Водещи заболявания с най-голям дял на разходите са:
 - M05.8 Други серопозитивни ревматоидни артрити – съответно 23 488 718 лева
 - M45.0 – M45.8 Анкилозиращ спондилит - 23 207 855 лева
 - M07.3 Други псориаитични артропатии (L40.5i) - 12 450 576 лева
 - L40.0 Папулосквамозни увреждания 2 781 214
2. Тези четири заболявания заемат 91,93% от общата платена сума за биологични препарати.

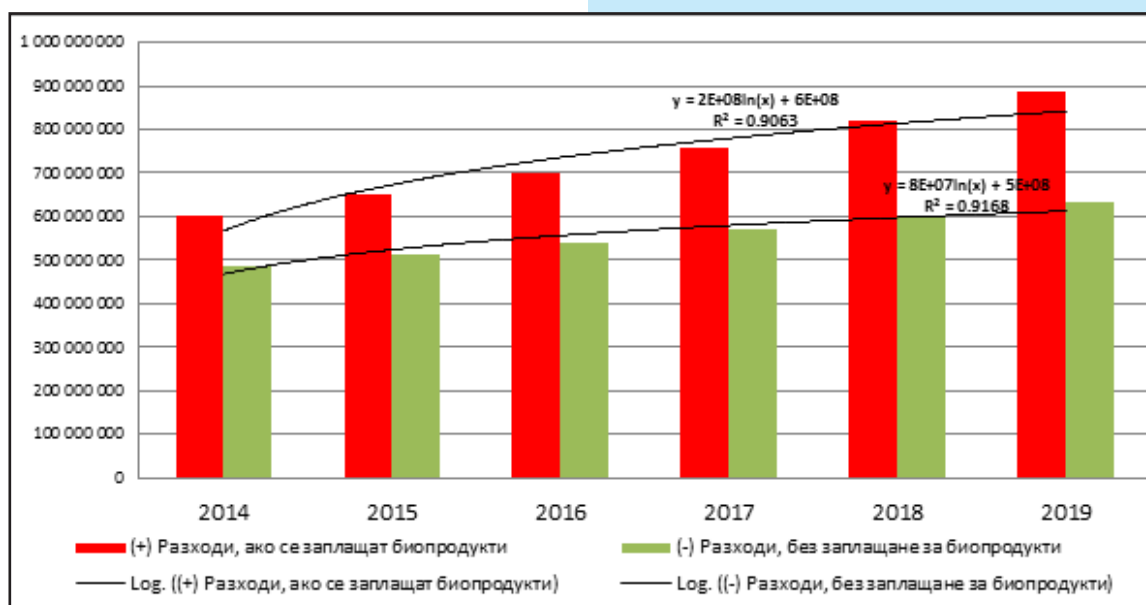
При анализ на бюджетното въздействие, направен на базата на допусканията – „свят с биопрепарати“ и „свят без биопрепарати“, се получават следните резултати:

Таблица 8. Разходите за лекарствени продукти 2014-2017 (прогноза) – въздействие върху бюджета

Въздействие върху бюджета	2014	2015	2016	2017	Impact on the budget
(+) Разходи, ако се заплащат биопрепарати	599 775 236	648 822 420	700 728 214	756 786 471	(+) Costs if organic products are paid
(-) Разходи, без заплащане за биопрепарати	484 228 895	510 919 756	539 081 820	568 796 189	(-) Costs, free of charge for bio products
Общо добавени разходи	115 546 341	137 902 664	161 646 394	187 990 281	Total added costs

Средният коефициент на нарастване при разходите без биопрепарати е в рамките на 5% на годишна база, докато при рязкото нарастване на пациентите през годините средният коефициент на нарастване на разходите при заплащане и на биопрепаратите за платеща е в рамките на 8% на годишна база.

Фигура 1. Анализ на бюджетното въздействие („свят със и без биопрепарати“)



When analyzing the payments by NHIF at a 10% discount, the following conclusions can be drawn:

1. Leading diseases with the largest share of costs are:
 - M05.8 Other seropositive rheumatoid arthritis - BGN 23 488 718
 - M45.0 - M45.8 Ankylosing spondylitis - BGN 23 207 855
 - M07.3 Other psoriatic arthropathies (L40.5-) - BGN 12,450,576
 - L40.0 Papulosquamous skin diseases 2 781 214
2. These four diseases occupy 91, 93% of the total amount paid for biological preparations.

When analyzing the budgetary impact based on the assumptions - „World with Biopreparations“ and „World without Biopreparations“ the following results are obtained:

Table 8. Medicinal Products 2014-2017 (Prognosis)- impact on the budget

The average growth rate at cost without bio-preparations is within 5% on an annual basis, whereas in the case of sharp increases in patients over the years, the average growth rate for the payment of the biopreparations for the payer is within 8% on an annual basis.

Figure 1. Budgetary impact analysis („World with and without Bioproducts“)

Таблица 9. Изплатени средства по видове лекарствени продукти и заболявания 2015 година

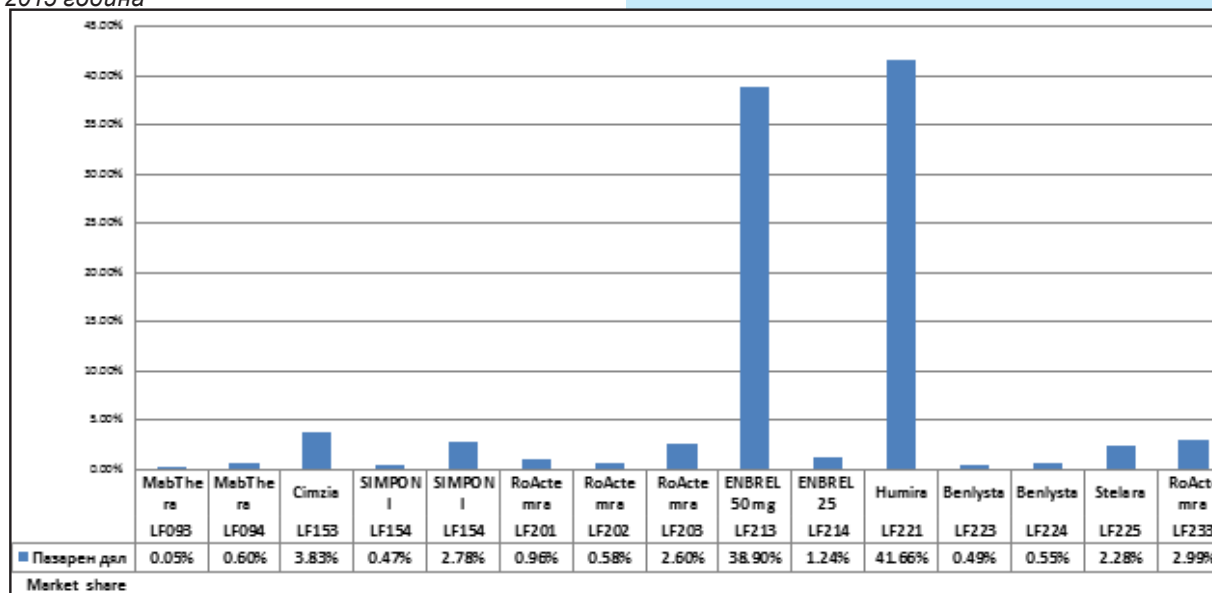
Table 9. Payments by type of medicinal products and diseases in 2015

Код по МКБ10 ICD10 Code	Наименование на заболяването Name of the disease	Брой пациенти Number of patients	Сума заплатена по заболявания при 100% отстъпка Amount paid for diseases at 10% discount	LF09 MabThera	LF094 MabThera	LF153 Cimzia	LF154 SIMPO NI	LF154 SIMPO NI	LF201 RoActemra 20 mg/ml - 4 ml	LF202 RoActemra 20 mg/ml - 10 ml	LF203 RoActemra 400 mg	LF213 ENBRE L 50 mg	LF214 ENBR EL 25	LF221 Humira 40 mg/0.8 ml	LF223 Benlysta 120 mg	LF224 Benlysta 400 mg	LF225 Stelara 45 mg	LF233 RoActemra 162 mg
K50.0	Болест на Crohn на дебелото черво / Crohn's disease of the colon	73	915 182											915 182				
K50.1	Улцерозен (хроничен) ентероколит / Ulcerative (chronic) enterocolitis	74	926 898											926 898				
K51.0	Улцерозен (хроничен) илеоколит / Ulcerative (chronic) ileocolitis	2	15 994				15 994							255 157				
K51.1	Улцерозен (хроничен) ректосигмоидит / Ulcerative (chronic) rectosigmoiditis	17	265 820				10 662							88 524				
K51.3	Улцерозен (хроничен) ректосигмоидит / Ulcerative (chronic) rectosigmoiditis	6	104 518											236 932				
K51.8	Други улцерозни колити / Other types of ulcerative colitis	21	280 914				13 328	30 654						2 270 379			510 834	
L40.0	Патологични заболявания на кожата / Pathological skin diseases	229	2 781 214											7 811				
M05.0	Синдром на Felty / Felty's Syndrome	7	44 603					5 331	577		2 884	28 001		7 811				
M05.1	Ревматоиден артрит със засягане на белия дроб (J99.0*) / Rheumatoid disease associated lung involvement (J99.0*)	1	7 811															
M05.3	Ревматоиден артрит със засягане на други органи и системи / Rheumatoid arthritis of multiple sites with involvement of other organs and systems	44	292 374											67 695				5 542
M05.3	Други серопозитивни ревматоидни артрити / Other types of seropositive rheumatoid arthritis	2350	23 488 718		349 055	2 551 005	77 302	266 560	566 777	317 712	1 675 544	7 179 798		8 493 093				2 011 871
M07.1	Идиопатичен артрит (L40.51) / Arthritis mutilans (L40.51)	6	106 788									102 669					4 120	
M07.2	Псориазичен спондилит (L40.51) / Psoriatic spondylitis (L40.51)	8	69 370				1 333					42 001		26 036				
M07.3	Други псориазични артропатии (L40.51) / Other types of psoriatic arthropathies (L40.51)	859	12 450 576				46 648	234 573				5 796 106		5 355 700			1 017 549	
M08.1	Юношески анкилозиращ спондилит / Juvenile ankylosing spondylitis	9	93 731											93 731				
M08.2	Юношески артрит със системно начало / Juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset	23	100 167						28 070	41 336	30 762							
M08.3	Юношески полиартрит (серонегативен) / Juvenile rheumatoid polyarthritis (seronegative)	90	1 059 012						37 490	23 552	21 149	158 670	513 525	304 627				
M08.4	Юношески пачиартричен артрит / Pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis	22	358 945						1 154	1 923		23 334	322 120	10 415				
M31.3	Грануломатоза на Wegener / Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's Granulomatosis (WG)	12	91 962	34 905	57 057													
M32.1	Дисеминиран лупус erythematosus с увреждане на други органи или системи / Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement	57	247 653														125 218	122 435
M32.8	Други форми на дисеминиран лупус erythematosus / Other forms of systemic lupus erythematosus	102	450 877														202 296	248 581
M45.0	Анкилозиращ спондилит / Ankylosing spondylitis	1528	23 136 674				153 272	1 315 475						8 970 862				

Най-много средства при биопрепаратите са отделени за Humira - 28 064 700 лева, следван от ENBREL 50 mg - 26 204 979 лева, RoActemra (всички форми) - 2 795 167 и Cimzia - 2 581 236.

На следващата фигура е представена оценката на пазарния дял през 2015.

Фигура 2. Оценка на пазарен дял на биопрепаратите през 2015 година



The largest amount of bio-preparations were allocated to Humira – 28 064 700 BGN, followed by ENBREL 50 mg – 26 204 979 BGN, RoActemra (all forms) – 2 795 167 and Cimzia – 2 581 236.

The next figure is the market share estimate in 2015.

Figure 2. Market share of biopreproducts in 2015

На базата на данните за периода могат да се направят няколко извода и препоръки:

1. Има завишено ползване на биопрепарати за лечение на определени групи заболявания.
2. Има рязко увеличаване на разходите за биопрепарати.
3. Няколко са основните групи лекарствени средства, които заемат над 50% от общите разходи за биопрепарати.
4. Има силен натиск върху бюджета на платеца (НЗОК) както за завишаване броя на пациентите, така и върху разходната част.
5. Необходимо е научните дружества да преразгледат фармакотерапевтичните ръководства и да вземат твърдо становище относно включването на съответните препарати на коя линия и особено при поддържащото лечение.

Сравнителен анализ на фармакоикономически показатели и бюджетното въздействие на биологични лекарствени продукти за лечение на плакетен псориазис, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит в България

По данни на НЗОК разходите за лечение на Артрита (МКБ M05, M07, M08 и M45) представляват 11% от общия разход през 2015 г., при 10% - през 2014 г. С разход от близо 70 милиона лева и тази година разходите, основно за биологична терапия, са нараснали с 21%.

Based on the data for the period, several conclusions and recommendations can be made:

1. There is an increased use of bio-preparations to treat certain groups of diseases
2. There is a sharp increase in costs for bio-preparations
3. Several major drug groups account for over 50% of the total cost of bio-preparations
4. There is a strong pressure on the payer's budget (NHIF), both for increasing the number of patients and on the expenditure part
5. It is necessary for the scientific societies to review the pharmaco-therapeutic management and to take a firm opinion on the inclusion of the relevant preparations on a certain line and especially in the maintenance treatment.

Comparative analysis of pharmacoeconomic indicators and the budgetary impact of biological medicinal products for the treatment of plaque psoriasis (PP), psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in Bulgaria

According to the NHIF, Arthritis treatment costs (ICD M05, M07, M08 and M45) represent 11% of the total expenditure in 2015, at 10% in 2014. With a cost of nearly BGN 70 million and this year, mainly for biological therapy, the costs rose by 21%.

Таблица 10. Брой болни и разходи за артрити

	2014 г.	2015 г.	
Брой ЗОЛ	7 336	7 788	Number of health insured persons
увеличение в %		6.6%	Increase in %
Реимбурсна сума, лв.	57 571 297	69 726 722	Reimbursement amount, BGN
увеличение в %		21.1%	Increase in %
Средномесечна стойност, лв.	653.98	746.09	Average monthly value, BGN
увеличение в %		11.4%	Increase in %

Източник: НЗОК

Рубрика „Артрити“ групира диагнозите: M05 – Серопозитивен артрит, M07 – Псориатичен артрит, M08 – Ювенилен артрит и M45 – Анкилозиращ спондилит. Всички заболявания бележат ръст на разходите, но особено значим се явява той при Псориатичния и Ювениления артрит.

На лечение с биопрепарати от тази група са 4 973 пациенти, което представлява 63,85% от общия брой лекувани пациенти през 2015 г.

Table 10. Number of patients and costs for arthritis

Source: NHIF

The section „Arthritis“ groups the diagnoses: M05 - Seropositive arthritis, M07 - Psoriatic arthritis, M08 - Juvenile arthritis and M45 - Ankylosing spondylitis. All diseases show a rise in costs, but it is particularly significant in Psoriatic and Juvenile Arthritis.

There are 4,973 patients treated with bio-preparations in this group, which represents 63.85% of the total number of patients treated in 2015.

Таблица 11. Разходи по видове артрити

Table 11. Expenditure by type of arthritis

Година / Year		2014г.		2015г.		Нарастване през 2015 г. спрямо 2014 г. Growth in 2015 compared to 2014	
МКБ ICD	Наименование на МКБ Name under ICD	ЗОЛ Health insured persons	Сума Amount	ЗОЛ Health insured persons	Сума Amount	ЗОЛ Health insured persons	Сума Amount
M05	Серопозитивен ревматоиден артрит Seropositive rheumatoid arthritis	4368	24 323 450	4493	28 587 705	3%	18%
M07	Псориатичен артрит Psoriatic arthritis	1054	11 380 913	1204	14 673 331	14%	29%
M08	Ювенилен артрит Juvenile arthritis	137	1 235 302	150	1 582 732	9%	28%
M45	Анкилозиращ спондилит Ankylosing spondylitis	1777	20 631 632	1971	24 882 937	11%	21%

Източник: НЗОК

Source: NHIF

Общите разходи за тази група пациенти за 2015 година са 69 726 705 лева, като разходите за биопрепарати за 2015 година са 61 928 363 лева или 88,81%.

Лекарствената терапия за рубриката „Артрити“ обхваща лекарствени продукти от пет анатомо-терапевтични групи - А, Н, L, М и Р. Лекарствените продукти в група „L - Антинеопластични и имуномодулиращи лекарствени продукти“ представляват 99.90% от общия разход за диагнозите и са на режим на изписване – „Протокол IA“, утвърден от комисия в ЦУ на НЗОК и заверен в РЗОК.

The total costs for this group of patients for 2015 are BGN 69 726 705 and the cost of bio-preparations for 2015 is BGN 61 928 363 or 88,81%.

Drug therapy for the „Arthritis“ section covers medicinal products from five anatomical therapeutic groups - A, H, L, M, and P. The medicinal products from the L-antineoplastic and immunomodulatory group account for 99.90% of the total expenditure for diagnosis and are under prescription mode of the „Protocol IA“, approved by a Committee at the Headquarters of the National Health Insurance Fund and certified by the Regional Health Insurance Fund.

Таблица 12. Разходи по INN артрити в групата „L“

Table 12. Expenditure by INN Arthritis in Group „L“

АТС код ATC code	Международно непатентно име INN	Година / Year	
		2014	2015
L01XC02	Rituximab	764 583	831 332
L04AA13	Leflunomide	114 408	88 996
L04AB01	Etanercept	16 837 731	16 699 931
L04AB02	Infliximab	1 117 342	5 532 062
L04AB04	Adalimumab	22 357 563	28 405 448
L04AB05	Cetrolizumab	3 225 242	3 058 497
L04AB06	Golimumab	5 704 175	4 761 962
L04AC05	Ustekimumab	1 330 402	2 409 888
L04AC07	Tocilizumab	6 052 067	7 870 410

Източник: НЗОК

Source: NHIF

При групирани на четвърто ниво се забелязва, че най-голямата тежест при разхода е в групата на имunosупресорите. Международните непатентни наименования от тази група (L04AB) или по-точно инхибиторите на тумор некрозис фактор алфа (TNF) са и с нарастващ разход.

В тази група НЗОК започва да заплаща от м. април 2014 г. и INN Infliximab с годишен разход от 1 117 342 лв. Броят на болните, лекувани с лекарствени продукти Inflectra и Remsima от този INN, расте през годината до 155, а през 2015 г. достига до 552 ЗОЛ и разход от около 5,5 млн. лв. и относително голям брой болни, преминаващи на лечение към тях. Като сравнение, може да се каже, че броят на новите ЗОЛ през 2015 г., на лечение с лекарствени продукти с международно непатентно наименование Infliximab, е 397, докато на тези за същия период на INN – Adalimumab е 308. В INN Infliximab има спад в стойността, която НЗОК заплаща през 2015 г., с около 7%, въз основа на намаление на цените, резултат от ценовите проверки на оторизираните институции. При лекарствата за домашно лечение на артрити през 2015 г. разходите за INN Adalimumab нарастват спрямо 2014 г. със 7,5 млн. лв. Този ръст се дължи не само на новите 308 болни, но и на по-големия през 2015 г. брой болни, преминали на поддържащо лечение. Разходът в INN Leflunomide от групата на селективните имunosупресори бележи спад, обусловен от промяна в посока намаление на референтната стойност, заплащана от НЗОК, както и от по-малкия брой болни, лекувани с продуктите от този INN.

Друга група в биологичните лекарствени продукти, предназначени за лечение на артрити, са продуктите от групата на интерлевкиновите инхибитори - Tocilizumab (Roactemra) и Ustekimumab – (Stelara). През първото полугодие на 2014 г. започва предписване на нов лекарствен продукт от групата интерлевкинови инхибитори - Stelara (Ustekimumab), с годишен разход от 1 330 402 лв. През 2015 г. разходът на продукта нараства с 81%, а броят на болните с 48%. Това различие в нарастването на двата параметъра се дължи на увеличеното количество лекарствено

When grouped at the fourth line, it is noted that the greatest burden of expenditure is in the immunosuppressor group. International non-proprietary names (INN) of this group (L04AB) or more precisely tumor necrosis factor-alpha (TNF α) blockers are also increasing.

In this group NHIF started to pay INN Infliximab with an annual cost of BGN 1 117 342 from April 2014. The number of patients treated with Inflectra and Remsima from this INN increased during the year to 155, and in 2015 reaching 552 health insured persons and a cost of about BGN 5.5 million and a relatively high number of patients undergoing treatment for them. By way of comparison, it can be said that the number of new health insured persons in 2015 of treatment with medicinal products with the international non-proprietary name (INN) Infliximab is 397, whereas those for the same period of INN - Adalimumab is 308. INN Infliximab has decreased in the value that NHIF pays in 2015, by about 7%, on the basis of price reductions, resulting from the price inspections of the authorized institutions. For home medications for arthritis in 2015, the cost of INN Adalimumab increased by 7.5 million BGN compared to 2014. This increase was due not only to the new 308 patients but also to the larger number of patients who have undergone maintenance treatment in 2015. The cost of INN Leflunomide in the selective immunosuppressive group declined due to a change in the direction of a reduction in the reference value paid by the NHIF and the lower number of patients treated with the products of this INN.

Another group of biological medicinal products intended for the treatment of arthritis are the products from the group of the interleukin inhibitors - Tocilizumab (Roactemra) and Ustekimumab (Stelara). In the first half of 2014, a new medicinal product of the Stelara (Ustekimumab) interleukin inhibitor group has been started prescribing, with an annual cost of BGN 1 330 402. In 2015, product expenditure grew by 81% and the number of patients by 48%. This difference in the

вещество, с което са лекувани болните през 2015 г. или на по-голямата продължителност на лечение при някои от тях. Нарастването на разхода за Tocilizumab, същата група инхибитори, през 2015 г. спрямо 2014 г. е свързано с включването на нов лекарствен продукт Roactemra от 162 mg с различна лекарствена форма, който води след себе си и нов брой болни. При лекарствените продукти от групата на моноклоналните антитела - Rituximab, лекарствени продукти Mabthera, разходът нараства с 8,73% през 2015г. при двама нови болни. Това увеличение се дължи на различната продължителност на курса на лечение при тези ЗОЛ, което обуславя и повишените стойности на разхода. Броят на болните в рубриката артрити, лекувани с биологични лекарствени продукти, отпускани по Протокол IA, в края на 2014 г. е 4 590, а през 2015 г. достига 5 230 ЗОЛ. Средномесечната стойност на болен нараства от 987 лв. през 2014 г., на 1 108 лв. през 2015 г.

Реимбурсацията на цитираните лекарствени продукти е 75%, но с цел те да са безплатни за пациентите, фирмите дават отстъпки на търговците. Така нулевото доплащане от страна на ЗОЛ е една от причините за увеличение на болните, лекувани с тези медикаменти. Във връзка с бързо растящите разходи за диагнозите от групата на Артритите, са организирани поредица от срещи с представителите на научната общност и експертите на НЗОК по специалността ревматология и на пациентските организации. С актуализации на съответните изисквания за заболяванията са допълнени медицинските критерии по отношение на: задължителната диспансеризация на кандидатстващите за биологично лечение; рентгенологичните стадии; оценките по скала в подкрепа на активността на заболяването; базисната терапия. Необходимостта от предприетите стъпки и промените на медицинските критерии са обосновани и са подкрепени и с данните от справки от интегрираната информационна система на НЗОК: през 2015 г. е заплатено лечение с биологични лекарствени продукти на 5 230 болни, 2 085 от тях са били хоспитализирани и НЗОК е платила 2 606 446 лв. за отчетени клинични пътеки през годината. За 5 051 болни НЗОК е заплатила консултации и високоспециализирани медицински дейности на стойност 235 510 лв. Т.е. непреките разходи за лечение с тези препарати са в рамките на 2 841 956 лева или средно 543 лева на пациент

Друг важен елемент от проучването показва, че при 4 454 или 85% от ЗОЛ на скъпоструваща терапия не се отчита диспансерно наблюдение и проследяване на резултатите и ефективността от прилаганото лечение.

Включване на нова технология за лечение на артрити – фармакоикономически анализ и оценка на бюджетното въздействие

Данните за последващите анализи са на базата на постъпилата документация от притежателя на разрешително то за употреба

increase of the two parameters is due to the increased amount of drug substance treated by the patients in 2015 or to the longer duration of treatment for some of them. The increase in Tocilizumab consumption, the same group of inhibitors, in 2015 compared to 2014, is related to the inclusion of a new medicinal product - Roactemra of 162 mg, with a different dosage form, resulting in a new number of patients. For medicinal products of the monoclonal antibody group - Rituximab, Mabthera medicinal products, the expenditure increased by 8.73% in 2015. with two new patients. This increase is due to the different duration of the course of treatment for these health insured persons, which also results in increased expenditure values. The number of patients with arthritis treated with biological medicinal products under Protocol IA was 4,590 at the end of 2014 and reached to 5,230 health insured persons in 2015. The average monthly value of a sick person increases from 987 BGN in 2014 to 1 108 BGN in 2015.

The reimbursement of these medicines is 75%, but in order to be free for patients, companies offer rebates to retailers. Thus, the zero surcharge from the health insured persons is one of the reasons for an increase in the patients treated with these drugs.

In connection with the rapidly increasing costs of diagnoses of the Arthritis group, a series of meetings with the representatives of the scientific community and the experts of the NHIF and the patients' organizations were organized. Updating the relevant disease requirements has supplemented the medical criteria in terms of: mandatory dispensary treatment of applicants for biological treatment; X-ray stages; evaluation of the disease activity score (DAS); basic therapy. The necessity of the steps taken and the changes of the medical criteria are justified and supported by the data from the NHIF's integrated information system: in 2015, the treatment of biological medicinal products was paid to 5,230 patients, 2,085 of them were hospitalized and NHIF paid BGN 2 606 446 for reported clinical pathways during the year. For 5 051 patients the NHIF paid consultations and highly specialized medical activities at the price of BGN 235 510. the indirect costs of treatment with these medications are within the range of BGN 2 841 956 or an average of BGN 543 per patient.

Another important element of the study shows that 4,454 or 85% of the health insured persons at expensive therapy are not subject to dispensary monitoring and follow-up of the results and effectiveness of treatment.

Inclusion of a new technology for arthritis treatment - pharmaco-economic analysis and assessment of the budgetary impact

The data for subsequent analyses are based on the documentation received from the Marketing Authorization Holder (MAH).

• ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Новата технология - лекарственият продукт secukinumab е предназначен за лечение на псориаичен артрит, самостоятелно или в комбинация с methotrexate, при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с модифициращи болестта антиревматоидни средства е била недостатъчна.

Secukinumab е изцяло човешко IgG1k моноклонално антитяло, което селективно се свързва и неутрализира проинфламаторния цитокин интерлевкин – 17A.

Терапевтична ефикасност

Secukinumab води до значимо подобрение на показателите за активност на псориаичния артрит спрямо плацебо – SEC 150 mg vs. SEC 75 mg vs. PLA (-1,68 vs. -1,73 vs.-0,75). Данните за пациентите, които са преминали анти-TNF α терапия, са подобни.

Secukinumab показва значимо подобрение на признаците и симптомите на псориаичния артрит, като постига сигнификантно по-добър терапевтичен отговор (ACR20) – SEC 75mg vs. SEC 150 mg vs. SEC 300 mg vs. PLA (33,3% vs. 60,0% vs. 57,0% vs. 18,4%). При пациентите с псориаичен артрит се наблюдава подобен терапевтичен отговор, независимо от това дали са на съпътстващо лечение с methotrexate, или не – SEC 150 mg vs. SEC 150 mg/MTX (ACR20:53,6% vs. 47,7%); SEC 300 mg vs. SEC 300 mg/MTX (ACR20:53,6% vs. 54,4%).

При пациенти с незадоволителен анти –TNF α отговор само SEC 300 mg показва значимо по-висок относителен дял на постигнат терапевтичен отговор (ACR20) спрямо плацебо и показва клинично значимо превъзходство спрямо SEC150 mg.

Безопасност

Secukinumab има значително по-добър профил на безопасност в сравнение с всички биологични терапевтични алтернативи от групата на TNF α инхибиторите, които могат да предизвикат сериозни нежелани лекарствени реакции като злокачествени заболявания, сепсис, туберкулоза и др.

Secukinumab има подобен профил на безопасност като ustekinumab, но го превъзхожда със значително по-ниска честота на имуногенност ($\leq 1\%$ vs. $\leq 8\%$), което допринася за по-добра дългосрочна клинична ефикасност.

Фармакоикономически показатели

Публикувани данни от оценки на здравната технология secukinumab за лечение на псориаичен артрит не са установени в рамките на извършения литературен преглед, а само за приложението на secukinumab за плакетен псориаизис. Въпреки това анализирания данни водят до косвени изводи за приложението на secukinumab за псориаичен артрит, защото протичането на двете заболявания е патофизиологично свързано, таргетните групи

• PSORIATIC ARTHRITIS

The new technology - the medicinal product secukinumab is intended for the treatment of psoriatic arthritis, alone or in combination with methotrexate, in adult patients whose pre-existing anti-rheumatic disease modifying therapies has been inadequate.

Secukinumab is a fully human IgG1k monoclonal antibody that selectively binds and neutralizes the proinflammatory cytokine interleukin-17A.

Therapeutic efficacy

Secukinumab resulted in a significant improvement in psoriatic arthritis activity compared to placebo - SEC 150 mg versus placebo. SEC 75 mg vs. PLA (-1.68 vs. -1.73 vs.-0.75). Data for patients who have undergone anti-TNF α therapy are similar.

Secukinumab showed a significant improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis by achieving a significantly better therapeutic response (ACR20) - SEC 75mg vs. SEC 150 mg vs. SEC 300 mg vs. PLA (33.3% vs. 60.0% vs. 57.0% vs. 18.4%). Psoriatic arthritis patients experience a similar therapeutic response, regardless of whether they are on concomitant treatment with methotrexate or not - SEC 150 mg vs. SEC 150 mg/MTX (ACR20: 53.6% vs. 47.7%); SEC 300 mg vs. SEC 300 mg / MTX (ACR20: 53.6% vs. 54.4%).

In patients with an unsatisfactory anti-TNF α response, only SEC 300 mg showed a significantly higher proportion of achieved therapeutic response (ACR20) versus placebo and showed a clinically significant superiority to SEC150 mg.

Safety

Secukinumab has a significantly better safety profile than any other biological therapeutic alternative from the group of TNF α inhibitors that can cause serious side effects such as malignancies, sepsis, tuberculosis, etc.

Secukinumab has a similar safety profile as ustekinumab, but it surpasses it with a significantly lower immunogenicity ($\leq 1\%$ vs. $\leq 8\%$), which contributes to better long-term clinical efficacy.

Pharmacoeconomic indicators

Published data from health technology assessments of secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis have not been established within the literature review but only for the use of secukinumab for plaque psoriasis. However, the data analyzed have led to indirect conclusions for the use of secukinumab for psoriatic arthritis because the course of the two diseases is pathophysiologically related, the target groups of patients overlap to a great extent and

пациенти в много голяма степен се припокриват и дозовите режими на биологичните лекарствени алтернативи са аналогични при лечението на двете заболявания.

Secukinumab е разходно ефективна терапия в Англия (vs. UST, ETA), в Италия (vs. UST, ADA, ETA, INF), в Швеция (vs. UST) и в Чехия (vs. UST). В Ирландия secukinumab не е разходно ефективна терапия vs. UST, ADA, ETA.

Резултатите от анализирани оценки на здравните технологии са противоречиви, защото са силно чувствителни към локалните цени.

Адаптирани данни

Анализът на адаптираните данни за разходна ефективност на secukinumab за лечение на псориаатичен артрит в България показва че, SEC доминира CER, ETA, ADA, UST и е разходно ефективна терапия в сравнение с INF (INF vs. SEC: ICER 1 306 000/QALY) и GOL (GOL vs. SEC: ICER 33 892/QALY).

Фармакотерапевтични препоръки

Secukinumab 150 mg се препоръчва като първи избор за втора терапевтична линия за лечение на псориаатичен артрит в България след неуспех с DMARD, самостоятелно или в комбинация с methotrexate. Secukinumab 300 mg се препоръчва като първи избор за трета терапевтична линия за лечение на псориаатичен артрит в България след неуспех с DMARD и анти-TNF α -терапия.

Анализ на бюджетното въздействие

Нетното бюджетно въздействие на secukinumab е отрицателно – допринася за намаляване на бюджетното въздействие на биологичните лекарствени терапии за лечение на псориаатичен артрит поради най-ниска цена за едногодишна терапия.

Вземането на решение за реимбурсиране на secukinumab 150 mg за лечение на псориаатичен артрит ще допринесе за намаляване на публичните разходи за лечение на това заболяване с приблизително 40%.

Сравнителен анализ на фармакоикономически данни от оценки на биологични терапии за лечение на псориаатичен артрит

Извършен е систематичен преглед на публикуваните данни от оценки на здравната технология SEC в сравнение с лекарствени алтернативи за лечение на псориаатичен артрит, плакетен псориазис и анкилозиращ спондилит.

Използвани са следните бази данни: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2005- декември 2015.

Селекцията на публикуваните данни от оценките на здравната технология SEC установи 7 проучвания, отнасящи се до приложение на SEC за лечение на плака-

the dosage regimens of the biological drug alternatives are analogous to the treatment of both diseases.

Secukinumab is a cost-effective therapy in England (vs. UST, ETA), Italy (vs. UST, ADA, ETA, INF), Sweden (vs. UST) and Czech Republic (vs. In Ireland, secukinumab is not cost-effective therapy. UST, ADA, ETA.

The results of the analyzed health technology assessments are controversial because they are highly sensitive to local prices.

Adapted data

An analysis of secukinumab cost-effectiveness data for the treatment of psoriatic arthritis in Bulgaria shows that SEC dominates CER, ETA, ADA, UST and is cost-effective compared to INF (INF vs. SEC: ICER 1 306 000/QALY) and GOL (GOL vs. SEC: ICER 33,892/QALY).

Pharmacotherapeutic recommendations

Secukinumab 150 mg is recommended as the first choice for a second treatment line for psoriatic arthritis in Bulgaria after failure with DMARD, alone or in combination with methotrexate. Secukinumab 300 mg is recommended as the first choice for a third treatment line for psoriatic arthritis in Bulgaria after failure with DMARD and anti-TNF α therapy.

Budgetary impact analysis

The net budgetary impact of secukinumab is negative - it contributes to reducing the budgetary impact of biological medical therapies to treat psoriatic arthritis due to the lowest cost of one year of therapy.

Taking a decision to reimburse 150 mg of secukinumab to treat psoriatic arthritis will help reduce the public cost of treating this disease by approximately 40%.

Comparative analysis of pharmacoeconomic data from assessments of biological therapies for the treatment of psoriatic arthritis

A systematic review of published SEC data from health technology assessment has been performed in comparison to drug alternatives for the treatment of psoriatic arthritis, plaque psoriasis and ankylosing spondylitis.

The following databases are used: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Literary search varied from January 2005 to December 2015.

Selection of published health technology assessment data SEC has identified 7 studies involving the use of SEC for the treatment of plaque psoriasis. No published SEC

тен псориазис. Не са установени публикувани данни от оценка на SEC за псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Въпреки това анализираният данни за лечение на плакетен псориазис водят до косвени изводи за икономическите данни за лечение на псориаатичен артрит, защото протичането на двете заболявания е патофизиологично свързано, таргетните групи пациенти в много голяма степен се припокриват (пациентите с псориаатичен артрит имат предходно заболяване плакетен псориазис) и дозовите режими на биологичните лекарствени алтернативи са аналогични при лечението на двете заболявания.

Анализът на фармакоикономическите показатели е базиран на данни от оценки на SEC за лечение на псориаатичен артрит, публикувани през 2015 г. Основните параметри на оценките на здравната технология (целова популация, компаратори, перспектива, разходи, времеви хоризонт, дисконтиране, моделиране, анализ на чувствителността) са представени в таблица 13.

Оценяването на разходната ефективност на SEC vs. SoC и INF vs. SoC от A. Lee et al. (2015 г.) от гледна точка на канадската здравна система достига до изводите, че SEC (ICER - \$87 368/QALY) и INF (ICER - \$133 190/QALY) не са разходно ефективни терапии за лечение на ПП при пациенти след неуспех със SoC. До аналогични изводи за SEC достига и икономическото изследване на NCPE. ICER на SEC 300 mg надвишава WTPth от €45 000/QALY спрямо всички сравнявани терапевтични алтернативи: SEC vs. UST 45mg (ICER €68 423/QALY), SEC vs. UST 90mg (ICER €81 748/QALY), SEC vs. ADA 40mg (ICER €72 575/QALY), SEC vs. ETA 25mg (ICER €80 147/QALY), SEC vs. ETA 50mg (ICER €73 889/QALY).

Икономическата оценка на NICE (2015), която сравнява SEC с UST и ETA, установява, че SEC е разходно ефективна терапия и SEC се препоръчва за лечение на пациента с ПП след неуспех със SoC – SEC vs. UST (ICER £17 700/QALY) и SEC vs. ETA (ICER £42 400/QALY). Всички други фармакоикономически оценки, включени в настоящия анализ и реализирани в Италия, Шотландия, Чехия, Швеция, достигат до подобни изводи.

A. D'Ausilio et al. (2015) установяват, че SEC е разходно ефективна терапия при WTPth от €50 000/QALY както спрямо SoC (ICER €41 947/QALY), така и спрямо UST 90mg (ICER €1 322/QALY), UST 45mg (ICER €811/QALY), ADA (ICER €22 501/QALY), ETA (ICER €26 081/QALY), INF (SEC доминира).

evaluation data for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis has been established. However, the data analyzed for the treatment of plaque psoriasis leads to implicit conclusions about the economic data for the treatment of psoriatic arthritis because the course of the two diseases is pathophysiologically related, the target groups of patients overlap to a great extent (psoriatic arthritis patients have a prior plaque psoriasis) and the dose regimens of the biological drug alternatives are analogous in the treatment of both diseases.

The analysis of pharmaco-economic indicators is based on data from SEC evaluations for the treatment of psoriatic arthritis published in 2015. The main parameters of health technology assessments (target population, comparators, outlook, costs, time horizon, discounted, modeling, sensitivity analysis) are presented in Table 13.

Assessing the cost effectiveness of SEC vs. SoC and INF vs. SoC by A. Lee et al. (2015) in terms of the Canadian health system has reached the conclusion that SEC (ICER - \$ 87,368/QALY) and INF (ICER - \$ 133,190/QALY) are not cost effective treatments for treating PP in patients after failure SoC. Similarly, the NCPE's economic research has reached similar conclusions. ICER of SEC 300mg exceeds at a willingness to pay (WTP) threshold of € 45,000/QALY compared to all comparisons of therapeutic alternatives: SEC vs. UST 45mg (ICER € 68,423/QALY), SEC vs. UST 90mg (ICER € 81,748/QALY), SEC vs. ADA 40mg (ICER € 72,575/QALY), SEC vs. ETA 25mg (ICER € 80,147/QALY), SEC vs. ETA 50mg (ICER € 73,889/QALY).

The economic evaluation of NICE (2015), which compared SEC with UST and ETA, found that SEC was cost-effective therapy and SEC was recommended for treating a patient with PP after failure with SoC - SEC vs. UST (ICER £ 17,700/QALY) and SEC vs. ETA (ICER £ 42,400/QALY). All other pharmaco-economic assessments included in this analysis and carried out in Italy, Scotland, the Czech Republic, Sweden lead to similar conclusions.

A. D'Ausilio et al. (2015) found that SEC was a cost-effective therapy at WTP threshold of € 50,000/QALY, both for SoC (ICER € 41,947/QALY) and UST 90mg (ICER € 1,322/QALY), UST 45mg € 811/QALY), ADA (ICER € 22,501/QALY), ETA (ICER € 26,081/QALY), INF (SEC dominated).

Таблица 13. Основни параметри на икономически оценки на SEC

Автор, година	Целева популация, компаратори	Основни параметри	Резултати
A.Lee et al, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC 300mg vs. SoC, vs. INF	Перспектива: Канадска здравна система; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 5%; Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2014; Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC: Trial + \$ 58974, QALY + 0.675, ICER \$ 87368 / QALY; INF vs. SoC: Cost + \$ 94432, QALY + 0.709, ICER \$ 133190 / QALY
NCPE, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC 300mg vs. UST 45mg/90mg, vs. ADA 40mg, vs. ETA 25mg/50mg	Перспектива: Ирландска здравна система; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 5%; Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2014; Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST 45mg: ICER € 68423 / QALY; SEC vs. UST 90mg: ICER € 81748 / QALY; SEC vs. ADA 40mg: ICER € 72575 / QALY; SEC vs. ETA 25mg: ICER € 80147 / QALY; SEC vs. ETA 50mg: ICER € 73889 / QALY;
NICE, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC 300mg vs. UST 90mg, vs. ETA	Перспектива: Английска здравна система; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 5%; Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2014; Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST: ICER £ 17700 / QALY; SEC vs. ETA: ICER £ 42400 / QALY;
A.D'Ausilio et al, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC vs. SoC, vs. UST 90mg, vs. UST 45mg, vs. ADA, vs. ETA, vs. INF	Перспектива: Италианска здравна система; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 3%; Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC: Cost + € 34265, ΔQALY + 0.82, ICER € 41947 / QALY; SEC vs. UST 90mg: Cost + € 469, ΔQALY + 0.35, ICER € 1322 / QALY; SEC vs. UST 45mg: Cost + € 285, ΔQALY + 0.35, ICER € 811 / QALY; SEC vs. ADA: Cost + € 10396, ΔQALY + 0.45, ICER € 22501 / QALY; SEC vs. ETA: Trial + € 10984, QALY + 0.42, ICER € 26081 / QALY; SEC vs. INF: Δcosts - € 14784, ΔQALY + 0.30, SEC dominates INF
E.Cummins et al, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SoC vs. ETA, vs. SEC, vs. ADA, vs. UST 45mg, vs. UST 90mg, vs. INF	Перспектива: здравна система на Великобритания; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 5% Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2014; Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC: Δcosts + £ 510, ΔQALY + 0.252, ICER £ 2025 / QALY; ETA vs. SoC: Δcosts + £ 2350, ΔQALY + 0.171, ICER £ 13735 / QALY; ADA vs. SoC: Δcosts + £ 742, ΔQALY-0.153, SoC dominates ADA; SoC vs. UST 45mg: Δcosts + £ 3375, ΔQALY-0.064, SoC dominates UST 45mg; SoC vs. UST 90mg: Δcosts + £ 3585, ΔQALY-0.034, SoC dominates UST 90mg; SoC vs. INF: Δcosts + £ 18433, ΔQALY-0.006, SoC dominates INF;
M.Costa-Scharplatz, et al, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC vs. UST	Перспектива: Обществена перспектива; Разход: директни и косвени разходи; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 5% Моделиране: CMA, анализ минимизиране на разходите; Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST, costs per patient, PASI 75-SEK 363020 vs. SEK 410647; costs per patient, PASI 90 - SEK 427648 vs. SEK 589375;
J.Klimes et al, 2015	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC, SEC vs. UST	Перспектива: Чешка здравна система; Разход: директни здравни; Времеви хоризонт: 10 години; Дисконтиране: 3%; Моделиране: модел на Марков; Референтна година: 2015; Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST: Δcosts - € 90; ΔQALY +0.05; Dyears in PASI & gt; = 90: +0.79; SEC dominated UST;

Използвани съкращения: QALY – quality adjusted life year; ICER – incremental cost-effectiveness ratio; NCPE – National center for pharmacoeconomics; NICE – National institute for health and care excellence; PSA – probabilistic sensitivity analysis; SoC – standard of care without biologics; SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; ADA – adalimumab; INF – infliximab; ETA – etanercept;

Table 13. Basic parameters of economic assessments of the SEC

Author, Year	Target population, comparators	Basic parameters	Results
A.Lee et al, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC 300mg vs. SoC vs. INF	Outlook: Canadian Health System; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years; Discount: 5%; Modeling: Markov's model; Reference year: 2014; Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. SoC: Trial + \$ 58974, QALY + 0.675, ICER \$ 87368 / QALY; INF vs. SoC: Cost + \$ 94432, QALY + 0.709, ICER \$ 133190 / QALY
NCPE, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC 300mg vs. UST 45mg / 90mg vs. ADA 40mg, vs. ETA 25mg / 50mg.	Outlook: Irish Health System; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years Discount: 5%; Modeling: Markov's model; Reference year: 2014; Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. UST 45mg: ICER € 68423 / QALY; SEC vs. UST 90mg: ICER € 81748 / QALY; SEC vs. ADA 40mg: ICER € 72575 / QALY; SEC vs. ETA 25mg: ICER € 80147 / QALY; SEC vs. ETA 50mg: ICER € 73889 / QALY;
NICE, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC 300mg vs. UST 90mg, vs. ETA	Perspective: English Health System; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years; Discount: 5%; Modeling: Markov's model; Reference year: 2014; Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. UST: ICER £ 17700 / QALY; SEC vs. ETA: ICER £ 42400 / QALY;
A.D'Ausilio et al, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC vs. SoC vs. UST 90mg, vs. UST 45mg, vs. ADA, vs. ETA vs. INF	Perspective: Italian health system; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years; Discount: 3%; Modeling: Markov's model; Reference year: 2015 Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. SoC: Cost + € 34265, ΔQALY + 0.82, ICER € 41947 / QALY; SEC vs. UST 90mg: Cost + € 469, ΔQALY + 0.35, ICER € 1322 / QALY; SEC vs. UST 45mg: Cost + € 285, ΔQALY + 0.35, ICER € 811 / QALY; SEC vs. ADA: Cost + € 10396, ΔQALY + 0.45, ICER € 22501 / QALY; SEC vs. ETA: Trial + € 10984, QALY + 0.42, ICER € 26081 / QALY; SEC vs. INF: Δcosts - € 14784, ΔQALY + 0,30, SEC dominates INF
E.Cummins et al, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SoC vs. ETA vs. SEC, vs. ADA, vs. UST 45mg, vs. UST 90mg, vs. INF	Perspective: UK Health System; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years; Discount: 5% Modeling: Markov's model; Reference year: 2014; Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. SoC: Δcosts + £ 510, ΔQALY + 0.252, ICER £ 2025 / QALY; ETA vs. SoC: Δcosts + £ 2350, ΔQALY + 0.171, ICER £ 13735 / QALY; ADA vs. SoC: Δcosts + £ 742, ΔQALY-0.153, SoC dominates ADA; SoC vs. UST 45mg: Δcosts + £ 3375, ΔQALY-0.064, SoC dominates UST 45mg; SoC vs. UST 90mg: Δcosts + £ 3585, ΔQALY-0.034, SoC dominates UST 90mg; SoC vs. INF: Δcosts + £ 18433, ΔQALY-0.006, SoC dominates INF;
M.Costa-Scharplatz, et al, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC vs. UST	Perspective: A public perspective; Cost: direct and indirect costs; Time horizon: 10 years; Discount: 5% Modeling: CMA, cost minimization analysis; Reference year: 2015 Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. UST, costs per patient, PASI 75-SEK 363020 vs. SEK 410647; costs per patient, PASI 90 - SEK 427648 vs. SEK 589375;
J.Klimes et al, 2015	Adult patients with PO after failure with SoC, SEC vs. UST	Perspective: Czech Health System; Consumption: direct health; Time horizon: 10 years Discount: 3%; Modeling: Markov's model; Reference year: 2015; Sensitivity analysis: PSA	SEC vs. UST: Δcosts - € 90; ΔQALY +0,05; Dyears in PASI & gt; = 90: +0.79; SEC dominated UST;

Abbreviations used: QALY - quality adjusted life year; ICER - incremental cost-effectiveness ratio; NCPE - National Center for Pharmacoeconomics; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PSA - probabilistic sensitivity analysis; SoC - standard of care without biologics; SEC - secukinumab; UST - ustekinumab; ADA - adalimumab; INF - infliximab; ETA - etanercept

Екипът на M.Costa – Scharplatz et al. (2015) извършват икономически анализ от типа минимизиране на разходите (CMA) в Швеция, като приемат обществена перспектива, сравнявайки разходите за SEC vs. UST. Резултатите са предоставени като разходи за пациент с терапевтичен отговор PASI 75 и терапевтичен отговор PASI 90. И в двете категории SEC има предимство спрямо UST, съответно PASI 75 – SEK 363 020 vs. SEK 410 647; PASI 90 – SEK 427 648 vs. SEK 589 375 (1€ = SEK 9,35).

Като обобщение на анализирания актуални фармако-икономически оценки може да се заключи, че SEC е разходно-ефективна терапия в Англия (спрямо UST, ETA), в Италия (спрямо SoC, UST, ADA, ETA и доминира INF), в Шотландия (спрямо SoC), в Швеция (спрямо UST) и в Чехия (SEC доминира UST).

Резултатите от фармакоикономическите оценки в Канада и Ирландия противоречат на изброените, като съответно SEC не е разходно ефективен спрямо SoC в Канада и спрямо UST, ADA, ETA в Ирландия.

Констатираното противоречие между фармакоикономическите резултати в различните страни е очаквано, защото върху тях оказват влияние редица локални фактори – структура на финансирането на здравната система, локални цени, различия в терапевтичната практика, различие в стимулите за здравните професионалисти и др.

Резултатите от фармакоикономическите оценки, проведени в други страни, не могат директно да бъдат трансферирани за нуждите на българската здравна система. Тези резултати трябва да бъдат адаптирани към локалната среда в България.

Резултатите от анализа на фармакоикономическите параметри са силно чувствителни към цените на биологичните лекарствени продукти за лечение на псориазиращ артрит.

Цените на годишния курс на лечение с биологични терапии в България, изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към май 2016 г., са представени в табл.14.

Съгласно методичните указания на Българското дружество по ревматология (БДР) е приет консенсус за лечение на артрити, който е представен схематично на фиг.3. Указанията напълно съответстват на фармакотерапевтичните насоки на EULAR за лечение на артрити.

Препоръчителните терапии от БДР за лечение на псориазиращ артрит съответстват на терапевтичните показания и дозови режими от кратките характеристики на лекарствените продукти, регистрирани в централизираната процедура за разрешаване за употреба, но не са съобразени със сравнителен анализ на терапевтичните алтернативи по отношение на ефикасност, безопасност и разходна ефективност.

The team of M.Costa - Scharplatz et al. (2015) carried out cost-based economic analysis of the type cost-minimisation analysis (CMA) in Sweden, adopting a public perspective, comparing the cost of SEC vs. UST. The results are provided as a cost per patient with a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 therapeutic response and a PASI 90 response. In both categories, SEC has an advantage over UST, respectively PASI 75 - SEK 363 020 vs. SEK 410 647; PASI 90 - SEK 427 648 vs. SEK 589,375 (€ 1 = SEK 9.35).

As a summary of the current topical pharmacoeconomical assessments, it can be concluded that SEC is cost-effective therapy in England (compared to UST, ETA), Italy (compared to SoC, UST, ADA, ETA and INF), in Sweden (compared to UST) and in the Czech Republic (SEC dominates UST).

The results of pharmaco-economic assessments in Canada and Ireland are contradictory to those listed, with the SEC not being cost-effective against SoC in Canada and against UST, ADA, ETA in Ireland.

The discrepancy found between the pharmaco-economic outcomes in the different countries is expected because they are influenced by a number of local factors - structure of health system financing, local prices, differences in therapeutic practice, differences in incentives for health professionals, etc.

The results of pharmaco-economic assessments conducted in other countries cannot be directly transferred to the needs of the Bulgarian health system. These results should be adapted to the local settings in Bulgaria.

The results of the analysis of pharmaco-economic parameters are highly sensitive to the prices of biological medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis.

The prices of the annual course of treatment with biological therapies in Bulgaria, calculated from the reference price in the Positive drug list (PDL) by May 2016, are presented in Table 14.

According to the methodological guidelines of the Bulgarian Society of Rheumatology (BSR) a consensus on the treatment of artists is presented, which is schematically presented on Fig. 3 The guidelines fully comply with the EULAR recommendations for the management of the treatment of arthritis.

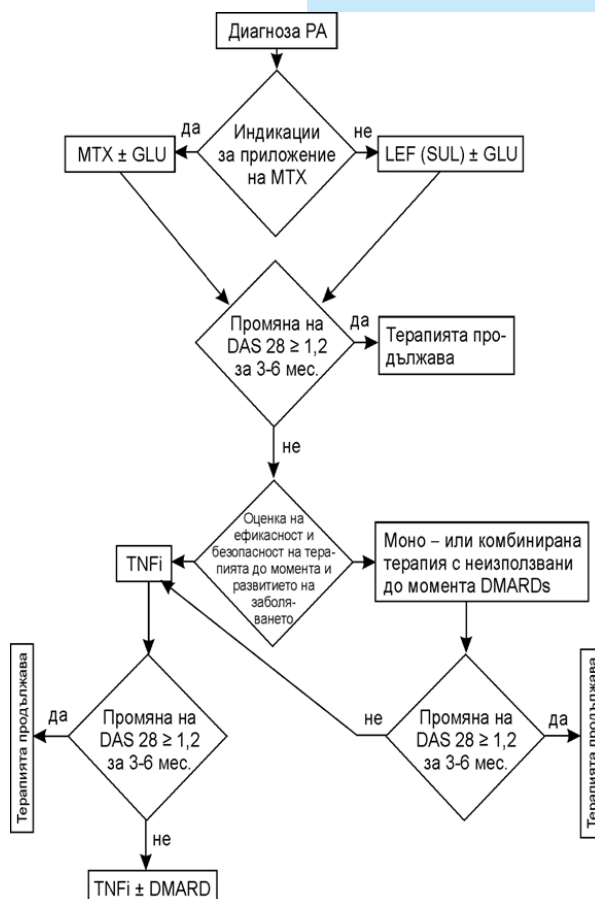
Recommended BSR therapies to treat psoriatic arthritis are consistent with the therapeutic indications and dose regimens of the Summary of Product Characteristics of the medicinal products registered in the centralized authorization procedure but are not consistent with a comparative analysis of therapeutic alternatives in terms of efficacy, safety and cost efficiency.

Таблица 14. Стойност на разхода за едногодишна системна биологична терапия на псориатичен артрит**Table 14.** Cost of a one-year systemic biological therapy of psoriatic arthritis

Лекарствен продукт Drug	Дозировка и начин на приложение Dosage and route of administration	Количество лекарствен продукт за едногодишен терапевтичен цикъл, mg Amount of medicinal product for a one-year treatment cycle, mg	Референтна цена, лв./mg Reference price, BGN / mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия/лв Cost of expenditure for one year therapy / BGN.
ETA	50mg седмично 50 mg weekly	2 600	8,4951	22 087,26
INF	5mg/kg на седмица 1,2,6, последвани от същата доза на всеки 8 седмици / 5 mg/kg week 1, 2, 6 followed by the same dose every 8 weeks	3 600	7,856	28 314,00
ADA	80mg на седмица 1, последвани от 40 mg през седмица 80 mg at week 1, followed by 40 mg every other week	1 040	23,7329	24 682,22
UST	45 mg на седмица 1,5, последвани от 45 mg на всеки 12 седмици 45 mg per week 1.5, followed by 45 mg every 12 weeks	270	135,8164	36 670,43
SEC	150 mg на седмица 1,2,3,4, последвани от 150 mg всеки месец 150 mg per week 1,2,3,4, followed by 150 mg every month	2 250	6,7796*	15 254,10
CER	400mg на седмица 0,2,4, последвани от 400mg всеки месец 400 mg per week 0.2.4 followed by 400mg every month	5 600	4,2314	23 695,84
GOL	50 mg, веднъж месечно 50mg, once a month	600	38,8904	23 388,24

* - цената на SEC е предоставена от притежателя на разрешението за употреба и не е одобрена от НСЦРЛП
Източник: ПЛС, май, 2016
Използвани съкращения: ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab, UST – ustekinumab; SEC – secukinumab, CER – certolizumab, GOL – golimumab.

* - The SEC price is provided by the Marketing Authorization Holder and is not approved by the NCSMP
Source: PLL, May, 2016
Abbreviations used: ETA - etanercept; INF - infliximab; ADA - adalimumab, UST - ustekinumab; SEC - secukinumab, CER - certolizumab, GOL - golimumab.



Фигура 3.
Национален консенсус за
лечение на артрити

Figure 3.
National consensus for
treatment of arthritis

Сравнителният анализ е базиран на определяне на преките разходи за лекарствената терапия на псориаатичен артрит с биологични лекарствени продукти и изчисляване на коефициента на ефективност на допълнителните разходи ICER за една година, съобразена с качеството на живот (QALY) в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на ETA, INF, ADA, UST, SEC, CER, GOL към локалната среда.

Данните за терапевтичната ефикасност са трансфериращи директно от публикуван разходно-ефективен модел на SEC за лечение на псориаатичен артрит.

Данните за моделираните допълнителни разходи и ползи от биологичните лекарствени терапии за лечение на псориаатичен артрит в сравнение със SoC са представени в табл. 15.

Таблица 15. Моделирани данни (costs, QALY, ICER) на биологични лекарствени терапии vs. SoC за лечение на псориаатичен артрит.

Параметър Parameter	SEC 50mg	CER	ETA	ADA	INF	GOL	UST
Costs	£ 8 124	£ 9 124	£ 4 221	£ 3 609	£ 18 778	£ 13 370	£ 7 120
QALY	0,39	0,34	0,18	0,14	0,40	0,63	0,17
ICER	£ 20 738	£ 26 685	£ 23 996	£ 26 444	£ 47 389	£ 21 060	£ 41 179

Използвани съкращения: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

The comparative analysis is based on determining the direct costs for drug therapy in psoriatic arthritis of biological medicinal products and calculation of the efficiency of the additional costs ICER for one year, consistent with quality-adjusted life-year (QALY) in Bulgaria through the transfer and adaptation of assessment data of ETA, INF, ADA, UST, SEC, CER, GOL to the local environment.

Data on the therapeutic efficacy are transferred directly from the published cost effective model of SEC in the treatment of psoriatic arthritis.

The data for the modeled additional costs and benefits of biological drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis in comparison with the SoC are presented in Table. 15.

Table 15. Model data (cost, QALY, ICER) of biological drug therapies vs. SoC for the treatment of psoriatic arthritis.

Abbreviations used: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

Икономическите данни са адаптирани към локалната среда в България, като са използвани данните за едногодишен разход за лекарствена терапия (табл.14), изчислен на база цени в ПЛС към юли 2016 г. Локалните инкрементални съотношения са представени в табл.16.

Таблица 16 . Адаптирани данни за разходна ефективност на SEC 150mg vs. биологични терапевтични алтернативи за лечение на псориаатичен артрит, България, юли 2016 г.

Компаратори Comparators	Δ costs, BGN	Δ QALY	ICER, BGN/QALY
SEC vs. CER	- 8 441	+0,05	SEC доминира
SEC vs. ETA	- 6 833	+0,21	SEC доминира
SEC vs. ADA	- 9 428	+0,25	SEC доминира
SEC vs. INF	- 13 060	-0,01	INF:1 306 000лв/QALY
SEC vs. GOL	- 8 134	-0,24	GOL:33 892 лв/QALY
SEC vs. UST	-21 416	+0,22	SEC доминира

Използвани съкращения: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

The economic data were adapted to the local environment in Bulgaria, using one-year data on drug therapy (Table 14), calculated on the basis of prices in PDL as of July 2016. Local incremental ratios are presented in Table 16.

Table 16 Adapted cost-effectiveness data for SEC 150mg vs. biological therapeutic alternatives for the treatment of psoriatic arthritis, Bulgaria, July 2016

Abbreviations used: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

Анализът на адаптираните данни за разходна ефективност на SEC за лечение на псориатичен артрит в България показва, че SEC доминира CER, ETA, ADA, UST и е разходно ефективна терапия в сравнение с INF (ICER 1 306 000 лв./QALY) и GOL (ICER 33 892 лв./QALY).

Сравнителен анализ на бюджетното въздействие на биологичните терапии за лечение на псориатичен артрит в България

Както вече установихме, биологичните системни терапии за лечение на псориатичен артрит единодушно се препоръчват като втора и трета линия терапия след неуспех DMARD и DMARD/TNF α i. SEC се препоръчва като първи избор за втора и трета линия терапия в резултат на подобрена разходна ефективност в сравнение с всички други биологични терапевтични алтернативи.

При оценка на отговора към лечението със SEC на 12-та седмица и непостигане на задоволителен терапевтичен отговор (PsARC) и PASI75, се препоръчва лечението със SEC да бъде спряно и да се обмисли вариант за алтернативна биологична системна терапия.

Средното ниво на терапевтичен отговор PASI 75, постигнато в анализирани клинични изпитвания, е 81,7% (ERASURE – 81,6%; JUNCTURE – 86,7%; FEATURE – 75,9%; FIXTURE – 77,1%; CLEAR – 79,0%; SCULPTURE – 90,1%).

Възприемайки епидемиологичните данни за заболяемост (2%) и средното ниво на терапевтичен отговор 81,7%, е разработен модел за краткосрочна тригодишна прогноза на бюджетно въздействие (фиг.4). За анализа на бюджетното въздействие са направени следните допускания:

1. Заболеваемостта е 2% от цялостното население в България;
2. Диагностицирани пациенти – 120 000;
3. Пациенти с плакетен псориазис и псориатичен артрит – 90%;
4. Пациенти с активна форма на псориатичен артрит – 25%;
5. Пациенти, които не отговарят на лечението с DMARD, TNF α i, – 10%.

An analysis of the adjusted cost-effectiveness data of the SEC for the treatment of psoriatic arthritis in Bulgaria shows that SEC dominates CER, ETA, ADA, UST and is cost-effective therapy compared to INF (ICER 1 306 000 BGN/QALY) ICER 33,892 BGN/QALY).

Comparative analysis of the budgetary impact of biological therapies for the treatment of psoriatic arthritis in Bulgaria

As we have already seen, biological systemic therapies for the treatment of psoriatic arthritis are unanimously recommended as second and third line therapy after DMARD failure in DMARD/TNF α i. SEC is recommended as the first choice for second and third line therapy as a result of improved cost-effectiveness compared to all other biological therapeutic alternatives.

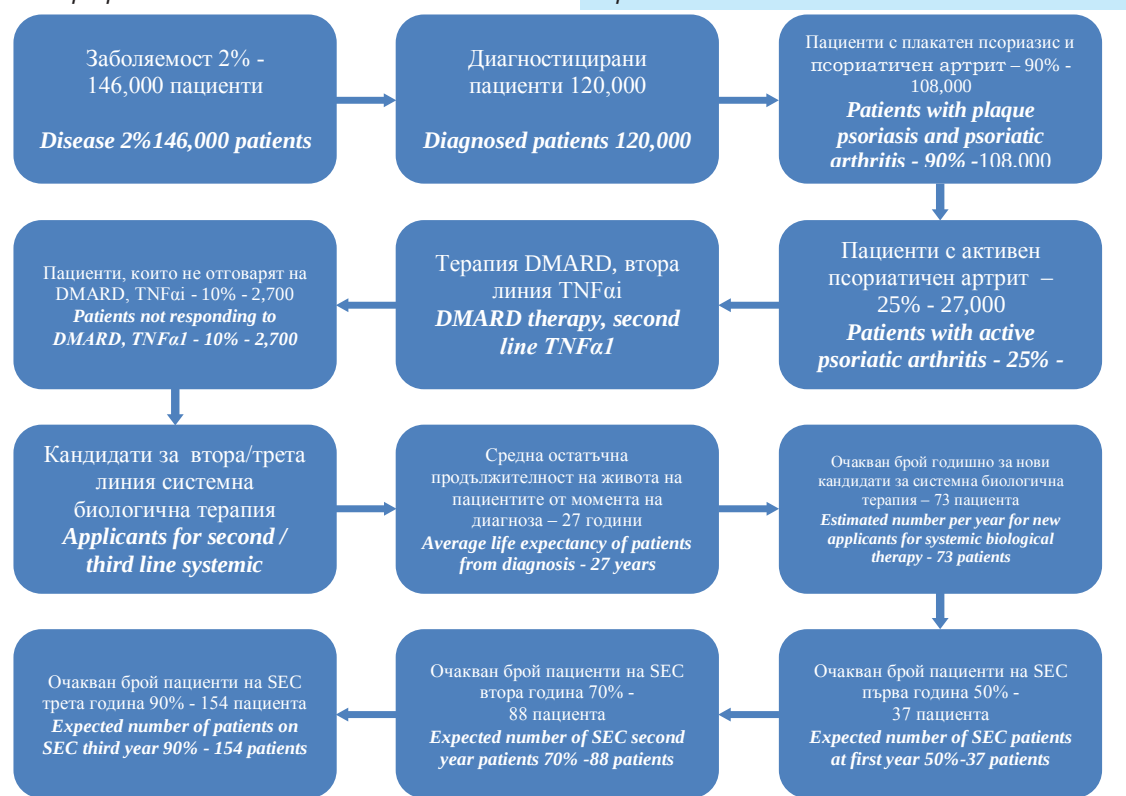
When evaluating response to SEC treatment at week 12 and failure to achieve a satisfactory Psoriatic arthritis response criteria (PsARC) and PASI 75, it is recommended that treatment with SEC be stopped and alternative alternative biological system therapy considered.

The average PASI 75 response rate achieved in the clinical trials analyzed was 81.7% (ERASURE - 81.6%, JUNCTURE - 86.7%, FEATURE - 75.9%, FIXTURE - 77.1%, CLEAR - 79.0%; SCULPTURE - 90.1%).

In adopting the epidemiological data on morbidity (2%) and the average response rate of 81.7%, a model for a short-term three-year prognosis of the budget impact was developed (Figure 4). The following assumptions have been made for the budgetary impact analysis:

1. The disease rate is 2% of the total population in Bulgaria;
2. Diagnosed patients - 120,000;
3. Patients with plaque psoriasis and psoriatic arthritis - 90%;
4. Patients with active form of psoriatic arthritis - 25%;
5. Patients not responding to DMARD, TNF α i,- 10%.

Фигура 4. Алгоритъм за анализ на бюджетното въздействие на SEC за лечение на плакетен псориазис и псориатичен артрит



6. Прогнозна средна остатъчна продължителност на живота – 27 години. Допускането се базира на данни за очакваната средна продължителност на живота в България 74,7 години и епидемиологични данни за възрастовата структура, определящи възрастовата група 30-35 години за най-често възникващи заболявания.

7. Прогнозното пазарно проникване на SEC е I-ва година 50%, II-ра година – 70%, III-та година – 90%.

Допускането се базира на заключението, че SEC е първи избор за втора/трета линия терапия.

Прогнозираното бюджетно въздействие на SEC за тригодишен период е представено в табл.17.

Таблица 17. Прогнозни стойности на бюджетното въздействие на SEC за тригодишен период

Параметър Parameter	I година I year	II година II year	III година III year
Брой пациенти на терапия SEC Number of patients on therapy SEC	37	88	154
Публични разходи за SEC 150 mg Public costs for SEC 150 mg	564 398 лв. /BGN/	1 342 352 лв. /BGN/	2 349 116 лв. /BGN/
Публични разходи за алтернативни терапии Public spending on alternative therapies	979 390 лв. /BGN/	2 329 360 лв. /BGN/	4 076 380 лв. /BGN/
Нето бюджетно въздействие Net budgetary impact	-414 992 лв. /BGN/	- 987 008 лв. /BGN/	- 1 727 264 лв. /BGN/

Figure 4. Algorithm for the SEC's budget impact analysis for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis

6. Estimated average residual life expectancy - 27 years. The assumption is based on data on the expected life expectancy in Bulgaria - 74.7 years, and epidemiological data on the age structure defining the age group 30-35 years for the most frequently occurring diseases.

7. Estimated market penetration of SEC is I year - 50%, II year - 70%, IIIrd year - 90%.

The assumption is based on the conclusion that SEC is the first choice for second/third line therapy.

The estimated budgetary impact of the SEC over a three-year period is presented in Table 17.

Table 17. Estimates of the budgetary impact of the SEC over a three-year period

В заключение може да обобщим, че нетното бюджетно въздействие на SEC е отрицателно. То допринася за намаляване на бюджетното въздействие на биологичните лекарствени терапии за лечение на псориатичен артрит, поради най-ниска цена за едногодишна терапия на SEC спрямо средната цена на алтернативните годишни терапии (15 254 лв. vs. 26 470 лв.). Следователно вземането на решение за реимбурсиране на SEC150 mg за лечение на псориатичен артрит ще допринесе за намаляване на публичните разходи за лечение на това заболяване с приблизително 40%. (прогнозна тригодишна стойност на спестените публични разходи от 3,1 млн.лв.)

• ЛЕЧЕНИЕ НА АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ

Лекарственият продукт secukinumab е предназначен за лечение на анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с конвенционални средства е била недостатъчна.

Secukinumab е изцяло човешко IgG1k моноклонално анти-тяло, което селективно се свързва и неутрализира проинфламаторния цитокин интерлевкин – 17A.

Терапевтична ефикасност

Secukinumab за лечение на анкилозиращ спондилит е изследван в две рандомизирани, многоцентрови, плацебо контролирани клинични изпитвания – MEASURE1 и MEASURE2. И в двете клинични изпитвания secukinumab превъзхожда плацебо, като демонстрира значително подобрене на признаците и симптомите на заболяването анкилозиращ спондилит на седмица 16 (SEC 150 mg vs. SEC 75 mg vs. PLA – ASAS20: 61,1% vs. 41,1% vs. 28,4%), със сравнима степен на постигнат клиничен отговор и ефикасност, които се запазват на седмица 52, както при пациентите, при които не е провеждана анти-TNF α терапия (SEC 150 mg vs. PLA-ASAS20: 68,2% vs. 31,1%; $p < 0,05$), така и при пациентите с незадоволителен отговор към анти-TNF α терапията (SEC 150 mg vs. PLA-ASAS20: 50,0% vs. 24,1%, $p < 0,05$).

Безопасност

Secukinumab има значително по-добър профил на безопасност в сравнение с всички биологични терапевтични алтернативи от групата на TNF α инхибиторите, които могат да предизвикат сериозни нежелани лекарствени реакции като злокачествени заболявания, сепсис, туберкулоза и др.

Secukinumab има значително по-ниска честота на имуногенност, което допринася за по-добра дългосрочна клинична ефикасност.

Фармакоикономически показатели

Публикувани данни от оценки на здравната технология secukinumab за лечение на анкилозиращ спондилит не са установени в рамките на извършения литературен преглед, а само за приложението на secukinumab за плакетен псориазис. Въпреки това анализирания данни водят до

In conclusion, we can summarize that the net budgetary impact of the SEC is negatively contributing to reducing the budgetary impact of the biological drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis due to the lowest cost for one year of SEC therapy compared to the average cost of alternative annual therapies (BGN 15 254 vs. BGN 26,470). Therefore, the decision to reimburse SEC150 mg for the treatment of psoriatic arthritis will help reduce the public expenditure on treating this disease by approximately 40%. (estimated three-year value of public expenditure savings of BGN 3.1 million)

• TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

The drug secukinumab is intended for the treatment of ankylosing spondylitis in adult patients in whom prior therapy with conventional tools has been inadequate.

Secukinumab is a fully human IgG1k monoclonal antibody that selectively binds and neutralizes the proinflammatory cytokine interleukin-17A.

Therapeutic efficacy

Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis has been studied in two randomized, multicentre, placebo-controlled clinical trials - MEASURE1 and MEASURE2. In both clinical studies, secukinumab was superior to placebo, demonstrating a significant improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis disease at week 16 (SEC 150 mg vs. SEC 75 mg vs. PLA - ASAS20: 61.1% vs. 41.1% vs. (28.4%), with a comparable efficacy and response rate maintained at week 52, as in patients without anti-TNF α therapy (SEC 150 mg vs. PLA-ASAS20: 68.2 % vs. 31.1%, $p < 0.05$) and in patients with an unsatisfactory response to anti-TNF α therapy (SEC 150 mg vs. PLAASAS20: 50.0% vs. 24.1%, $p < 0.05$).

Safety

Secukinumab has a significantly better safety profile than any other biological therapeutic alternative from the group of TNF α inhibitors that can cause serious side effects such as malignancies, sepsis, tuberculosis, etc.

Secukinumab has a significantly lower incidence of immunogenicity, which contributes to better long-term clinical efficacy.

Pharmacoeconomic indicators

Published data from health technology assessments of secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis have not been established within the literature review but only for the use of secukinumab for plaque psoriasis. However, the data analyzed suggest indirect implications for the use of secukinumab for ankylosing spondylitis because the demographic indicators of the target patient groups overlap to a great extent and the dosing regimes of the biological drug alternatives are similar in the treatment of both diseases.

косвени изводи за приложението на secukinumab за анкилозиращ спондилит, защото демографските показатели на таргетните групи пациенти в много голяма степен се припокриват и дозовите режими на биологичните лекарствени алтернативи са аналогични при лечението на двете заболявания.

Secukinumab е разходно ефективна терапия в Англия (vs. ETA) и в Италия (vs. ADA, ETA, INF). В Ирландия secukinumab не е разходно ефективна терапия vs. ADA, ETA.

Резултатите от анализирани оценки на здравните технологии са противоречиви, защото са силно чувствителни към локалните цени.

Адаптирани данни

Анализът на адаптираните данни за разходна ефективност на secukinumab за лечение на анкилозиращ спондилит в България показва че, SEC доминира CER, ETA, ADA, GOL и е разходно-ефективна терапия, в сравнение с INF (INF vs. SEC: ICER 27 552 лв./QALY).

Фармакотерапевтични препоръки

Secukinumab 150 mg се препоръчва като първи избор за втора терапевтична линия за лечение на анкилозиращ спондилит в България след неуспех с конвенционална терапия, както и за трета терапевтична линия след неуспех с анти-TNF α терапия.

Анализ на бюджетното въздействие

Нетното бюджетно въздействие на secukinumab е отрицателно – допринася за намаляване на бюджетното въздействие на биологичните лекарствени терапии за лечение на анкилозиращ спондилит поради най-ниска цена за едногодишна терапия.

Вземането на решение за реимбурсиране на secukinumab 150 mg за лечение на анкилозиращ спондилит ще допринесе за намаляване на публичните разходи за лечение на това заболяване с приблизително 40%. Намалението на бюджетните разходи годишно ще варира от 200 хил.лв. до 360 хил.лв. (общо намаление на бюджетните разходи с 840 хил.лв. за тригодишен период)

Сравнителен анализ на фармакоикономически данни от оценки на биологични терапии за лечение на анкилозиращ спондилит

Извършен е систематичен преглед на публикуваните данни от оценки на здравната технология SEC в сравнение с лекарствени алтернативи за лечение на псориаатичен артрит, плакетен псориазис и анкилозиращ спондилит.

Изполвани са следните бази данни: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2005- декември 2015.

Не са установени публикувани данни от оценка на SEC за псориаатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Въпреки това анализирани данни за лечение на плакетен псориа-

Secukinumab is cost-effective therapy in England (vs. ETA) and in Italy (vs. ADA, ETA, INF). In Ireland, secukinumab is not cost-effective therapy. ADA, ETA.

The results of the analyzed health technology assessments are controversial because they are highly sensitive to local prices.

Adapted data

An analysis of the adjusted cost-effectiveness data of secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis in Bulgaria shows that SEC dominates CER, ETA, ADA, GOL and is a cost-effective therapy compared to INF (INF vs SEC: ICER 27,552/QALY).

Pharmacotherapeutic recommendations

Secukinumab 150 mg is recommended as the first choice for a second-line treatment for ankylosing spondylitis in Bulgaria after failure with conventional therapy as well as a third-line treatment after failure with anti-TNF α therapy.

Budgetary impact analysis

The net budgetary impact of secukinumab is negative - it contributes to reducing the budgetary impact of the biological drug therapies for the treatment of ankylosing spondylitis due to the lowest cost for one year therapy.

Taking a decision to reimburse secukinumab 150 mg for the treatment of ankylosing spondylitis will help reduce the public cost of treating this disease by approximately 40%. The reduction of the budget expenditures per year will vary from BGN 200 thousand up to BGN 360 thousand. (total decrease of budget expenditures by BGN 840 thousand over a three-year period)

Comparative analysis of pharmacoeconomic data from assessments of biological therapies for the treatment of ankylosing spondylitis

It has been conducted a systematic review of published data from health technology assessment SEC versus drug alternatives for the treatment of psoriatic arthritis, plaque psoriasis and ankylosing spondylitis.

The following databases are used: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Literary search varies from January 2005 to December 2015.

No published SEC evaluation data for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis has been established. However, the analyzed data for the treatment of plaque psoriasis lead to consequential implications for economic data for the treatment of ankylosing spondylitis, as the demographics of the target group of patients greatly overlap and dosage regimens of biological medicinal alternatives are similar in the treatment of both diseases.

азис водят до косвени изводи за икономическите данни за лечение на анкилозиращ спондилит, защото демографските характеристики на целевите групи пациенти в много голяма степен се припокриват и дозовите режими на биологичните лекарствени алтернативи са аналогични при лечението на двете заболявания.

Следователно изводите от фармакоикономическия анализ за приложението на SEC за лечение на анкилозиращ спондилит съвпадат с изводите от анализа за лечение на псориатичен артрит.

Резултатите от анализа на фармакоикономическите параметри са силно чувствителни към цените на биологичните лекарствени продукти за лечение на анкилозиращ спондилит.

Цените на годишния курс на лечение с биологични терапии в България, изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към май 2016 г., са представени в табл.14.

Съгласно методичните указания на Българското дружество по ревматология (БДР) е приет консенсус за лечение на анкилозиращ спондилит. Указанията напълно съответстват на фармакотерапевтичните насоки на EULAR за лечение на анкилозиращ спондилит.

Препоръчителните терапии от БДР за лечение на анкилозиращ спондилит съответстват на терапевтичните показания и дозови режими от кратките характеристики на лекарствените продукти, регистрирани в централизираната процедура за разрешаване за употреба, но не са съобразени със сравнителен анализ на терапевтичните алтернативи по отношение на ефикасност, безопасност и разходна ефективност.

Ще бъде извършен сравнителен анализ на адаптираните данни за разходна ефективност на биологичните терапевтични алтернативи – ETA, INF, ADA, SEC, CER, GOL.

Таблица 18 . Стойност на разхода за едногодишна системна биологична терапия на анкилозиращ спондилит

Лекарствен продукт Medicinal product	Дозировка и начин на приложение Dosage and route of administration	Количество лекарствен продукт за едногодишен терапевтичен цикъл, mg Amount of medicinal product for a one-year treatment cycle, mg	Референтна цена, лв/mg Reference price, BGN/mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия/лв. Cost of expenditure for one year therapy/BGN
ETA	50mg седмично / 50mg weekly	2 600	8,4951	22 087,26
INF	5mg/kg на седмица 1,2,6, последвани от същата доза на всеки 8 седмици 5mg/kg at week 1, 2, 6 followed by the same dose every 8 weeks	3 600	7,856	28 314,00
ADA	40mg на седмица 1, последвани от 40 mg през седмица 40 mg at week 1, followed by 40 mg every other week	1 040	23,7329	24 682,22
SEC	150 mg на седмица 1,2,3,4, последвани от 150 mg всеки месец 150 mg per week 1,2,3,4, followed by 150 mg every month	2 250	6,7796*	15 254,10
CER	400mg на седмица 0,2,4, последвани от 400mg всеки месец 400mg per week 0.2.4 followed by 400mg every month	5 600	4,2314	23 695,84
GOL	50mg, веднъж месечно / 50mg, once a month	600	38,8904	23 388,24

* - цената на SEC е предоставена от притежателя на разрешението за употреба и не е одобрена от НСЦРЛП
Източник: ПЛС, май, 2016
Използвани съкращения: ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab, SEC – secukinumab, CER – certolizumab, GOL – golimumab.

Moreover, conclusions from the pharmaco-economic analysis for the use of SEC for the treatment of ankylosing spondylitis coincide with the findings of the psoriatic arthritis treatment analysis.

The results of the analysis of pharmaco-economic parameters are highly sensitive to the prices of biological medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis.

The prices of the annual course of treatment with biological therapies in Bulgaria, calculated from the reference price in the PDL by May 2016, are presented in Table 14.

According to the methodological guidelines of the Bulgarian Society of Rheumatology (BSR), a consensus has been adopted for the treatment of ankylosing spondylitis. The guidelines fully comply with the EULAR recommendations for the management of the treatment of ankylosing spondylitis.

Recommended therapies by BSR in the treatment of ankylosing spondylitis match therapeutic indications and dosage regimens of Summary of the product characteristics for medicinal products registered in the centralized procedure for marketing authorization, but are not consistent with the comparative analysis of therapeutic alternatives in terms of efficacy, safety and cost efficiency.

A comparative analysis of the cost-effectiveness of the biological therapeutic alternatives - ETA, INF, ADA, SEC, CER, GOL will be performed.

Table 18. Cost of expenditure for one-year systemic biological therapy of ankylosing spondylitis

* - The SEC price is provided by the Marketing Authorization Holder and is not approved by the NCSMP
Source: PLL, May, 2016
Abbreviations used: ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab, SEC – secukinumab, CER – certolizumab, GOL – golimumab.

Сравнителният анализ е базиран на определяне на преките разходи за лекарствената терапия на анкилозиращ спондилит с биологични лекарствени продукти и изчисляване на коефициента на ефективност на допълнителните разходи ICER за една година, съобразена с качеството на живот (QALY) в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на ETA, INF, ADA, SEC, CER, GOL към локалната среда.

Данните за терапевтичната ефикасност са трансферирани директно от публикуван разходно-ефективен модел на SEC за лечение на анкилозиращ спондилит. Основните параметри на модела включват здравна перспектива и гледна точка на платеща, времеви хоризонт – 1,2,5,10,20,40 и 60 години, модел на Марков с терапевтичен отговор на месец 3 и 6. Използвани са всички биологични компаратори, които имат регистрирано показание анкилозиращ спондилит. Всички компаратори са сравнени с базов случай- конвенционални грижи.

Данните за моделираните допълнителни разходи и ползи от биологичните лекарствени терапии за лечение на анкилозиращ спондилит в сравнение със СС са представени в табл. 19.

Таблица 19. Моделирани данни (costs, QALY, ICER) на биологични лекарствени терапии vs. СС за лечение на анкилозиращ спондилит.

Параметър / Parameter	SEC 150mg	CER	ETA	ADA	INF	GOL
Δ Costs	£ 50 420	£ 23 965	£ 34 883	£ 21 728	£ 51 301	£ 20 356
Δ QALY	0,464	0,453	0,264	0,418	0,938	0,456
ICER	£108 694	£ 52 933	£ 131 887	£ 51 980	£ 54 711	£ 44 600

Използвани съкращения: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio, CC-conventional care

Икономическите данни са адаптирани към локалната среда в България, като са използвани данните за едногодишен разход за лекарствена терапия, изчислен на база цени в ПЛС към юли 2016 г. Локалните инкрементални съотношения са представени в табл.14

Таблица 20. Адаптирани данни за разходна ефективност на SEC 150mg vs. биологични терапевтични алтернативи за лечение на анкилозиращ спондилит, България, юли 2016 г.

Компаратори / Comparators	Δ costs, лв	Δ QALY	ICER, лв/QALY
SEC vs. CER	- 8 441	+ 0,011	SEC доминира SEC dominates
SEC vs. ETA	- 6 833	+0,20	SEC доминира SEC dominates
SEC vs. ADA	- 9 428	+0,046	SEC доминира SEC dominates
SEC vs. INF	- 13 060	- 0,474	INF: 27 552 лв. BGN/QALY
SEC vs. GOL	- 8 134	+0,008	SEC доминира SEC dominates

Използвани съкращения: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

Анализът на адаптираните данни за разходна ефективност на SEC за лечение на анкилозиращ спондилит в България показва, че SEC доминира CER, ETA, ADA, GOL и е разходно-ефективна терапия в сравнение с INF (ICER 27 552 лв./QALY).

The comparative analysis is based on the determination of the direct cost of drug therapy for ankylosing spondylitis with biological medicinal products and the calculation of the ICER for one year, compliant with QALY in Bulgaria by transferring and adapting data from estimates of ETA, INF, ADA, SEC, CER, GOL to the local environment.

The data on therapeutic efficacy are directly transferred from a published cost-effective model of SEC for the treatment of ankylosing spondylitis. The basic parameters of the model include the health perspective and the payer's perspective, time horizons - 1, 2, 5, 10, 20, 40 and 60 years, a Markov's model with a therapeutic response on month 3 and 6. All biological comparators were used have a registered ankylosing spondylitis indication. All comparators are compared with a basic case - conventional care (CC).

The data on the additional costs and benefits of the biological drug therapies for the treatment of ankylosing spondylitis compared to the CC are presented in Table 19.

Table 19. Model data (costs, QALY, ICER) of biological drug therapies vs. CC for the treatment of ankylosing spondylitis.

Abbreviations used: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, UST-ustekinumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio, CC-conventional care

The economic data were adapted to the local environment in Bulgaria, using the one-year cost of drug therapy calculated on the basis of PDL prices by July 2016. The local incremental ratios are presented in Table 14

Table 20. Adapted Cost Effectiveness Data for SEC 150mg vs. biological therapeutic alternatives for the treatment of ankylosing spondylitis, Bulgaria, July 2016

Abbreviations used: SEC-secukinumab, CER-certolizumab, ETA-etanercept, ADA-

adalimumab, INF-infliximab, GOL-golimumab, QALY-Quality Adjusted Life Year; ICER-Incremental Cost-effectiveness Ratio

An analysis of the cost-effective cost-effectiveness data of SEC for the treatment of ankylosing spondylitis in Bulgaria shows that SEC dominates CER, ETA, ADA, GOL and is cost-effective therapy compared to INF (ICER 27,552 BGN/QALY).

Както вече установихме, биологичните системни терапии за лечение на анкилозиращ спондилит единодушно се препоръчват като втора и трета линия терапия след неуспех с НПВС и DMARD. SEC се препоръчва като първи избор за втора и трета линия терапия в резултат на подобрена разходна ефективност в сравнение с всички други биологични терапевтични алтернативи.

При оценка на отговора към лечението със SEC на 16 седмица и непостигане на задоволителен терапевтичен отговор (**ASAS20/40**), се препоръчва лечението със SEC да бъде спряно и да се обмисли вариант за алтернативна биологична системна терапия.

Средното ниво на терапевтичен отговор ASAS20, постигнато в анализираниите клинични изпитвания, е 84,7%.

Възприемайки епидемиологичните данни за заболяемост (0,1%) и средното ниво на терапевтичен отговор (84,7%), е разработен модел за краткосрочна тригодишна прогноза на бюджетно въздействие (фиг.5). За анализа на бюджетното въздействие са направени следните допускания:

1. Заболеваемостта е 0,1% от цялостното население в България;
2. Диагностицирани пациенти – 90%;
3. Пациенти с активна форма на анкилозиращ спондилит – 25%;
4. Пациенти, които не отговарят на лечението с НПВС, DMARD, TNF*α*i, – 10%;

Фигура 5. Алгоритъм за анализ на бюджетното въздействие на SEC за лечение на плакетен псориазис и псориатичен артрит

As we have already seen, biological systemic therapies for the treatment of ankylosing spondylitis are unanimously recommended as second and third-line therapy after failure with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and DMARD. SEC is recommended as the first choice for second and third-line therapy as a result of improved cost-effectiveness compared to all other biological therapeutic alternatives.

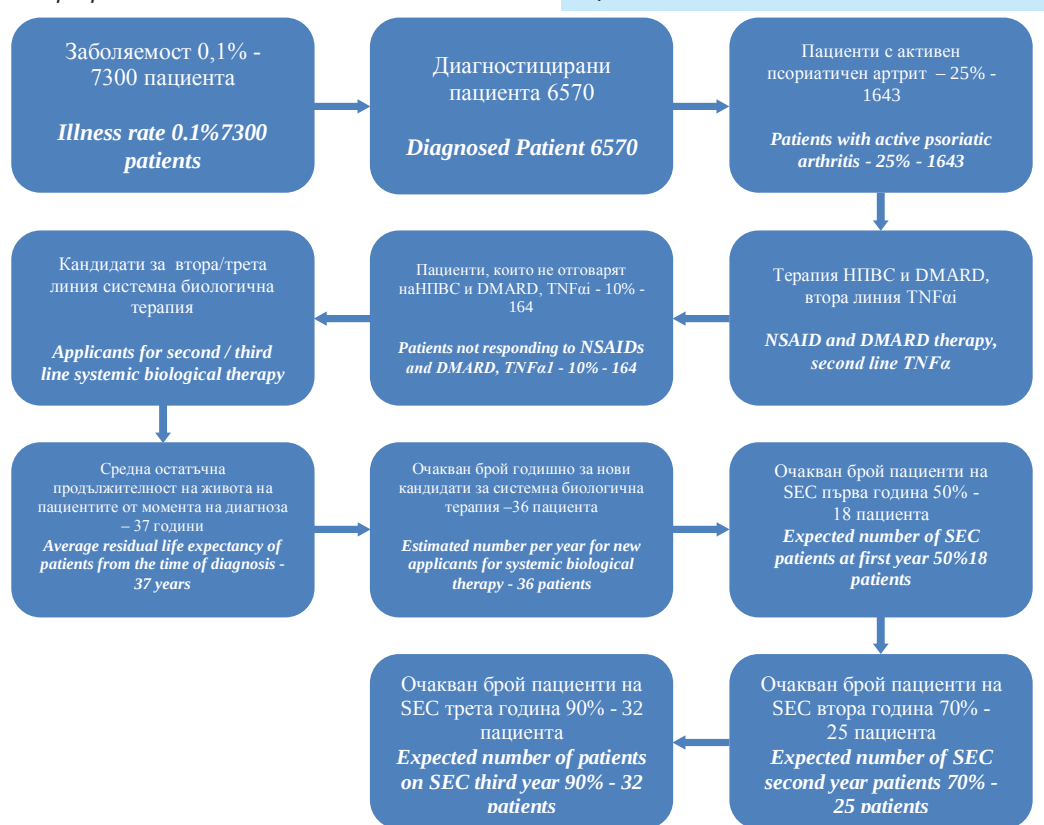
When evaluating response to treatment with the SEC at week 16 and failure to achieve a satisfactory therapeutic Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria for 20% improvement (ASAS20) (A) and ASAS40 (B) - (**ASAS20/40**) response rates, it is recommended that treatment with SEC be stopped and alternative alternative biological system therapy considered.

The mean ASAS20 response rate achieved in the clinical trials was 84.7%.

Based on the epidemiological data on morbidity (0.1%) and the average response rate of 84.7%, a model for a short-term three-year budget prognosis was developed (Figure 5). The following assumptions have been made for the budgetary impact analysis:

1. The disease rate is 0.1% of the total population in Bulgaria;
2. Diagnosed patients - 90%;
3. Patients with active form of ankylosing spondylitis - 25%;
4. Patients not responding to NSAIDs, DMARD, TNF*α*i, - 10%;

Figure 5. Algorithm for the SEC's budget impact analysis for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis



Прогнозна средна остатъчна продължителност на живота – 37 години. Допускането се базира на данни за очакваната средна продължителност на живота в България 74,7 години и епидемиологични данни за възрастовата структура, определящи възрастовата група 20-40 години за най-често възникващи заболявания. Прогнозното пазарно проникване на SEC е I-ва година 50%, II-ра година – 70%, III-та година – 90%. Допускането се базира на заключението, че SEC е първи избор за втора/трета линия терапия.

Прогнозираното бюджетно въздействие на SEC за тригодишен период е представено в табл.21.

Табл.21. Прогнозни стойности на бюджетното въздействие на SEC за тригодишен период за лечение на анкилозиращ спондилит

Параметър Parameter	I година I year	II година II year	III година III year
Брой пациенти на терапия SEC Number of patients on therapy SEC	18	25	32
Публични разходи за SEC 150 mg Public costs for SEC 150 mg	274 572 лв. /BGN/	381 350 лв. /BGN/	488 128 лв. /BGN/
Публични разходи за алтернативни терапии Public spending on alternative therapies	476 460 лв. /BGN/	661 750 лв. /BGN/	847 040 лв. /BGN/
Нетно бюджетно въздействие Net budgetary impact	-201 888 лв. /BGN/	- 280 400 лв. /BGN/	- 358 912 лв. /BGN/

Използвани съкращения: SEC – secukinumab

В заключение може да обобщим, че нетното бюджетно въздействие на SEC е отрицателно - допринася за намаляване на бюджетното въздействие на биологичните лекарствени терапии за лечение на анкилозиращ спондилит, поради най-ниска цена за едногодишна терапия на SEC спрямо средната цена на алтернативните годишни терапии (15 254 лв. vs. 26 470 лв.). Следователно вземането на решение за реимбурсиране на SEC150 mg за лечение на псориатичен артрит ще допринесе за намаляване на публичните разходи за лечение на това заболяване с приблизително 40%. (обща стойност на спестените публични средства за тригодишен период от 840 хил.лв.)

• ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

По данни на НЗОК анализът на потреблението през 2015 г. показва значително увеличение при заболяването псориазис, което е с малък дял в разходите на НЗОК за лекарствена терапия в извънболничната помощ. Ръстът спрямо 2014 г. е 447%. Разходите нарастват от 878 945 лв. на 4 807 219 лв. От началото на 2014 г. НЗОК заплаща за биологична терапия на тежък псориазис Инхибитори на тумор некрозис фактор алфа TNF- алфа: INN Etanercept, Infliximab, Adalimumab и Интерлевкинови инхибитори: INN Ustekinumab. През 2014 г. към НЗОК са се обърнали по повод на заболяването 101 ЗОЛ, а през 2015 г. - 357 ЗОЛ, което определя този скок на заплатените от НЗОК суми за лечение на заболяването Псориазис. Темпът на нарастване на разходите за лечение на псориазис вулгарис рязко нараства поради:

Estimated average residual life expectancy - 37 years. The assumption is based on data for the expected life expectancy in Bulgaria 74.7 years and epidemiological data on the age structure, defining the age group 20-40 years for the most frequently occurring diseases. The estimated market penetration of SEC is I year - 50%, II year - 70%, III - 90%. The assumption is based on the conclusion that SEC is the first choice for second/third-line therapy.

The estimated budgetary impact of the SEC over a three-year period is presented in Table 21.

Table 21. Estimates of the budgetary impact of the SEC for a three-year period for the treatment of ankylosing spondylitis

Abbreviations used: SEC - secukinumab

In conclusion, we can summarize that the net budgetary impact of SEC is negatively contributing to reducing the budgetary impact of biological drug therapies for the treatment of ankylosing spondylitis due to the lowest cost for one year of SEC therapy compared to the average cost of alternative annual therapies (BGN 15,254 vs. BGN 26,470). Therefore, the decision to reimburse SEC150 mg for the treatment of psoriatic arthritis will help reduce the public expenditure on treating this disease by approximately 40%. (total value of the public funds saved for a three-year period of BGN 840 thousand)

• PSORIASIS TREATMENT

According to the NHIF, the consumption analysis in 2015 shows a significant increase in the psoriasis disease, which has a small share of the expenses of NHIF for drug therapy in the outpatient care. Growth compared to 2014 is 447%. Expenditures increase from BGN 878 945 to BGN 4 807 219. From the beginning of 2014 NHIF pays for biological therapy of severe psoriasis TNF-alpha: INN Etanercept, Infliximab, Adalimumab and Interleukin inhibitors: INN Ustekinumab. In 2014, 101 health insured persons were referred to the NHIF for the disease and in the year 2015 - 357 health insured persons, which determines this leap in the amounts paid by the NHIF for the treatment of Psoriatic disease. The rate of increase in the cost of treating psoriasis vulgaris is rising due to:

- включване на нови 256 болни. Терапевтичната схема при лечение на псориазис започва с натоварваща доза при всички ЛП - първият курс на лечение е по-ресурсоемък от поредните курсове;
- увеличаване броя на специализираните комисии, осъществяващи подготовката на ЗОЛ за включване на скъпоструващо лечение, което улеснява достъпа им до скъпоструващо лечение;
- заплащането на базисната терапия за тежък псориазис от страна на НЗОК стартира значително по-късно (Ciclosporin – 2015 г., Metotrexat - 2016 г.), локалните форми и фототерапията не се заплащат от НЗОК;
- липса на ефективно проследяване (диспансеризация) на тези пациенти, въпреки съществуващ механизъм на КДН, заплащан от НЗОК. От проведен през 2015 г. анализ се установява, че около 12% от пациентите с псориазис са диспансеризирани.

Фигура 6. Разходи за псориазис



Figure 6. Costs for psoriasis per months

Включване на нова технология за лечение на плакетен псориазис – фармакоикономически анализ и оценка на бюджетното въздействие

Лекарственият продукт secukinumab е предназначен за лечение на възрастни пациенти с умерено тежък до тежък плакетен псориазис, които са кандидати за системна терапия. Secukinumab е изцяло човешко IgG1k моноклонално антитяло, което селективно се свързва и неутрализира проинфламаторния цитокин IL-17A, играещ ключова роля в патогенезата на плакатния псориазис.

Терапевтична ефикасност

Secukinumab 300mg превъзхожда като терапевтична ефикасност etanercept (iTNF - α), infliximab (iTNF - α), ustekinumab (iIL - 12/23) и adalimumab (iTNF - α) във връзка с всички основни показатели за терапевтична ефикасност – отговори PASI 75, 90, 100 и IGA мод 2011 – 0/1.

Фиксираният дозов режим на поддържаща терапия всеки четири седмици е сигнификантно по-ефикасен в сравнение със стартиране на лечение след поява на рецидив.

Inclusion of new technology for the treatment of plaque psoriasis - pharmacoeconomic analysis and assessment of the budgetary impact

The drug secukinumab is intended for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy. Secukinumab is a fully human IgG1k monoclonal antibody that selectively binds and neutralizes the proinflammatory cytokine IL-17A, playing a key role in the pathogenesis of plaque psoriasis.

Therapeutic efficacy

Secukinumab 300mg is superior to etanercept (iTNF - α), infliximab (iTNF - α), ustekinumab (iIL - 12/23) and adalimumab (iTNF - α) in relation to all the main therapeutic efficacy indicators - PASI 75, 90, 100 and Investigator's Global Assessment (IGA) tool – IGA Mod 2011 0/1.

The fixed dose regimen of maintenance therapy every four weeks is significantly more effective than initiating treatment after recurrence.

Ниската имуногенност на терапията със secukinumab (<1%) допринася за поддържане на висока терапевтична ефикасност във времето, което се доказва след 2-3 години проследяване на пациентите (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, SCLUPTURE).

Безопасност

Secukinumab има значително по-добър профил на безопасност в сравнение с всички биологични терапевтични алтернативи от групата на iTNF – α – adalimumab, infliximab, etanercept, които могат да предизвикат сериозни нежелани лекарствени реакции като злокачествени заболявания, сепсис, туберкулоза и др.

Механизмът на действие на iTNF – α засяга значително имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на човешкия организъм срещу инфекции и рак.

Secukinumab има подобен профил на безопасност като ustekinumab, но го превъзхожда със значително по-ниска честота на имуногенност ($\leq 1\%$ vs $\leq 8\%$), което допринася за по-добра дългосрочна клинична ефикасност.

Фармакоикономически показатели

Резултатите от актуалните фармакоикономически оценки на secukinumab и терапевтичните алтернативи са противоречиви. Secukinumab е разходно-ефективна терапия в Англия (спрямо ustekinumab и etanercept), в Италия (спрямо конвенционалната системна терапия, ustekinumab, adalimumab, etanercept и infliximab), в Шотландия (спрямо конвенционална системна терапия), в Швеция (спрямо ustekinumab) и в Чехия (спрямо ustekinumab). Резултатите от фармакоикономическите оценки в Канада и Ирландия се различават от изброените до момента. Secukinumab не е разходно-ефективен спрямо конвенционалната системна терапия в Канада и спрямо ustekinumab, adalimumab и etanercept в Ирландия.

Адаптирани данни към локалната среда

Secukinumab е разходно-ефективна терапия в България при ценови параметри WTPth $\leq 34\,830$ лв./QALY спрямо всички други биологични лекарствени алтернативи за системно лечение на плакетен псориазис – secukinumab доминира ustekinumab, secukinumab vs. etanercept (ICER 17 866 лв./QALY), secukinumab vs. infliximab (ICER 3 173 лв./QALY), secukinumab vs. adalimumab (ICER 5 657 лв./QALY). При намаляване на цената с 10% secukinumab ще доминира освен ustekinumab и infliximab, и adalimumab, като разходната ефективност спрямо etanercept ще бъде значително подобрена (ICER 11 261 лв./QALY).

Бюджетно въздействие

В резултат на по-ниската цена на secukinumab за едногодишна терапия за лечение на плакетен псориазис, в сравнение с другите биологични терапевтични алтернативи, нетното бюджетно въздействие на secukinumab е отрицателно.

Следователно използването на secukinumab като първи избор трета линия терапия за лечение на плакетен псориазис вероятно ще спести приблизително 440 хил. лв. публични средства за тригодишен период.

The low immunogenicity of secukinumab therapy (<1%) contributes to maintaining high therapeutic efficacy over time, which is proven after 2-3 years of patient's follow-up (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, SCLUPTURE).

Safety

Secukinumab has a significantly better safety profile than any other therapeutical alternatives from the iTNF- α group - adalimumab, infliximab, etanercept group, which can cause serious side effects such as malignancies, sepsis, tuberculosis, etc.

The mechanism of action of iTNF- α significantly affects the immune system and their use may affect the protection of the human body against infections and cancer.

Secukinumab has a similar safety profile as ustekinumab, but it surpasses it with significantly lower immunogenicity ($\leq 1\%$ vs $\leq 8\%$), which contributes to better long-term clinical efficacy.

Pharmacoeconomic indicators

The results of current pharmaco-economic assessments of secukinumab and therapeutical alternatives are controversial. Secukinumab is cost-effective therapy in the United Kingdom (versus ustekinumab and etanercept), in Italy (compared to conventional systemic therapy, ustekinumab, adalimumab, etanercept and infliximab), in Scotland (compared to conventional systemic therapy), Sweden (versus ustekinumab), and in Czech republic (versus ustekinumab). The results of pharmaco-economic assessments in Canada and Ireland differ from those listed so far. Secukinumab is not cost-effective compared to conventional systemic therapy in Canada and to ustekinumab, adalimumab and etanercept in Ireland.

Adjusted data to the local environment

Secukinumab is cost-effective therapy in Bulgaria at price parameters – (WTP) threshold $\leq 34,830$ BGN/QALY compared to all other biological drug alternatives for systemic treatment of plaque psoriasis - secukinumab dominates ustekinumab, secukinumab vs. etanercept (ICER 17,866/QALY), secukinumab vs. infliximab (ICER 3,173 BGN/QALY), secukinumab vs. adalimumab (ICER 5 657 BGN/QALY). By reducing the price by 10%, secukinumab will dominate besides ustekinumab and infliximab, and adalimumab, and the cost-effectiveness of etanercept will be significantly improved (ICER 11 261 BGN/QALY).

Budgetary impact

As a result of the lower price of secukinumab for one year treatment for plaque psoriasis compared to other biological therapeutic alternatives, the net budgetary impact of secukinumab is negative.

Therefore, the use of secukinumab as a first choice of third-line therapy for the treatment of plaque psoriasis is likely to save approximately 440,000 BGN of public funds over a three-year period.

Сравнителен анализ на фармакоикономически данни от оценки на биологични терапии за лечение на плакетен псориазис

Резултатите от анализа на фармакоикономическите параметри са силно чувствителни към цените на биологичните лекарствени продукти за лечение на ПП.

Цените на годишния курс на лечение с биологични терапии в България, изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към януари 2016 г., са представени в табл.22.

Съгласно методичните указания на БДД е приет консенсус за лечение на псориазис, който е представен схематично на фиг.7. Указанията напълно съответстват на фармакотерапевтичните насоки на NICE за лечение на псориазис.

На първа терапевтична линия се използват локални кортикостероиди, дитранол, витамин D3, климатолечение и балнеолечение. Ефективните локални средства се редуват, докато съществува приемлив терапевтичен отговор.

Като втора терапевтична линия се използва фототерапия или системна небιологична терапия – methotrexate, ciclosporin, acitretin.

При неуспех с конвенционалната системна терапия се преминава към системна биологична терапия – трета терапевтична линия. При неуспех с един биологичен лекарствен продукт, терапията трябва да бъде сменена с друг биологичен лекарствен продукт – четвърта терапевтична линия.

Методичните указания на БДД не са актуализирани към януари 2016 г, като в тях не е включена последната одобрена биологична лекарствена терапия за лечение на ПП – SEC.

Таблица 22. Стойност на разхода за едногодишна системна биологична терапия на ПП

Лекарствен продукт Medicinal product	Дозировка и начин на приложение Dosage and route of administration	Количество лекарствен продукт за едногодишен терапевтичен цикъл, mg Amount of medicinal product for a one-year treatment cycle, mg	Референтна цена, лв/mg Reference price, BGN/mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия/лв. Cost of expenditure for one year therapy/BGN
ETA	50mg седмично / 50mg weekly	2 400	9,5851	23 004,24
INF	5mg/kg на седмица 1,2,6, последвани от същата доза на всеки 8 седмици 5mg/kg at week 1, 2, 6 followed by the same dose every 8 weeks	3 600	8,1650	29 394,00
ADA	80mg на седмица 1, последвани от 40 mg през седмица 80mg at week 1, followed by 40 mg per week	1 120	24,9660	27 961,92
UST	45 mg на седмица 1,5, последвани от 45 mg на всеки 12 седмици 45 mg per week 1,5, followed by 45 mg every 12 weeks	270	136,4831	36 850,44
SEC	300 mg на седмица 1,2,3,4, последвани от 300 mg всеки месец 300 mg per week 1,2,3,4, followed by 300 mg every month	4 500	6,7796*	30 508,20

* - цената на SEC е предоставена от притежателя на разрешението за употреба и не е одобрена от НСЦРЛП
Източник: ПЛС, януари, 2016
Използвани съкращения: ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab, UST – ustekinumab; SEC – secukinumab.

Comparative analysis of pharmacoeconomic data from biological therapy assessments for the treatment of plaque psoriasis

The results of the analysis of pharmacoeconomic parameters are highly sensitive to the prices of biological medicinal products for plaque psoriasis (PP) treatment.

The prices of the annual course of treatment with biological therapies in Bulgaria, calculated against the reference price in PDL as of January 2016, are presented in Table 22.

According to the methodological guidelines of the Bulgarian Dermatological Society (BDS), a consensus was adopted for the treatment of psoriasis, which is presented schematically in Fig. 7. The guidelines fully comply with NICE's pharmacotherapy guidelines for psoriasis treatment.

The first-line therapy uses local corticosteroids, ditranol, vitamin D3, climatotherapy and balneotherapy. Effective topical agents alternate while there is an acceptable therapeutic response.

As a second-line therapy, phototherapy or systemic non-biologic therapy is used - methotrexate, ciclosporin, acitretin.

In case of failure with conventional systemic therapy, it goes to systemic biological therapy - the third-line therapy. In case of failure with one biological medicinal product, the therapy should be replaced with another biological medicinal product - the fourth-line therapy.

The methodological guidelines of the BDS have not been updated by January 2016, and do not include the latest approved organic drug therapy for treatment of PP - SEC.

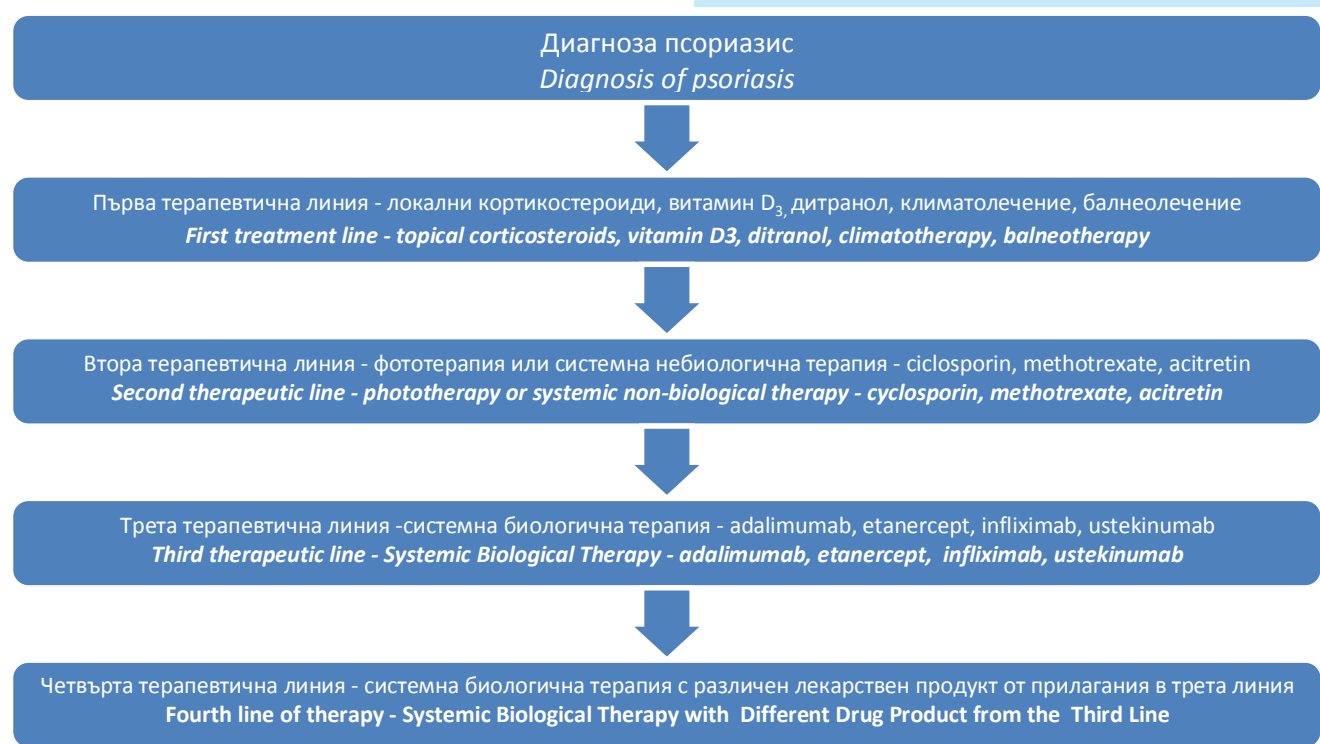
Table 22. Expense value for one-year systemic biological therapy of PP

Лекарствен продукт Medicinal product	Дозировка и начин на приложение Dosage and route of administration	Количество лекарствен продукт за едногодишен терапевтичен цикъл, mg Amount of medicinal product for a one-year treatment cycle, mg	Референтна цена, лв/mg Reference price, BGN/mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия/лв. Cost of expenditure for one year therapy/BGN
ETA	50mg седмично / 50mg weekly	2 400	9,5851	23 004,24
INF	5mg/kg на седмица 1,2,6, последвани от същата доза на всеки 8 седмици 5mg/kg at week 1, 2, 6 followed by the same dose every 8 weeks	3 600	8,1650	29 394,00
ADA	80mg на седмица 1, последвани от 40 mg през седмица 80mg at week 1, followed by 40 mg per week	1 120	24,9660	27 961,92
UST	45 mg на седмица 1,5, последвани от 45 mg на всеки 12 седмици 45 mg per week 1,5, followed by 45 mg every 12 weeks	270	136,4831	36 850,44
SEC	300 mg на седмица 1,2,3,4, последвани от 300 mg всеки месец 300 mg per week 1,2,3,4, followed by 300 mg every month	4 500	6,7796*	30 508,20

* - The SEC price is provided by the Marketing Authorization Holder and is not approved by the NCSMP
Source: PLL, January, 2016
Abbreviations used: ETA - etanercept; INF - infliximab; ADA - adalimumab, UST - ustekinumab; SEC - secukinumab.

Фигура 7. Фармакотерапевтични препоръки за лечение на псориазис (адаптирани по БДД, NICE)

Figure 7. Pharmacotherapeutic recommendations for the treatment of psoriasis (NSA-adapted)



Препоръчителните терапии от БДД за лечение на ПП съответстват на терапевтичните показания и дозови режими от кратките характеристики на лекарствените продукти, регистрирани в централизираната процедура за разрешаване за употреба, но не са съобразени със сравнителния анализ на терапевтичните алтернативи по отношение на ефикасност, безопасност и разходна ефективност.

Сравнителният анализ е базиран на определяне на преките разходи за лекарствената терапия на ПП с биологични лекарствени продукти и изчисляване на коефициента на ефективност на допълнителните разходи ICER за една година, съобразена с качеството на живот (QALY) в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на ETA, INF, ADA, UST, SEC към локалната среда.

Целта е създаване на фармакотерапевтично ръководство на лечение на ПП, базирано на доказателства за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност на биологичните лекарствени алтернативи.

Втората цел е установяване на препоръчителна цена на SEC за включване в ПЛС и реимбурсиране от НЗОК, съобразена с локалния ценови праг WTP_{th} ≤ 34,830 лв. (2014 г.).

Извършен е систематичен преглед на публикуваните данни от анализи на разходната ефективност на биологичните лекарствени терапии за лечение на ПП. Използвани са следните бази данни – PubMed, Embase, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща десетгодишен период – януари 2006 – декември 2015г.

Recommended therapies by the BDS for treatment of PP are consistent with the therapeutic indications and dose regimens of the Summary of Product Characteristics of the medicinal products registered in the centralized authorization procedure but are not consistent with a comparative analysis of the therapeutic alternatives in terms of efficacy, safety and cost-effectiveness.

The comparative analysis is based on the determination of the direct costs of drug therapy of PP with biological medicinal products and the calculation of the Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for a year, compliant with Quality adjusted life year (QALY) in Bulgaria by transferring and adapting the data from assessments of ETA, INF, ADA, UST, SEC to the local settings.

The goal is to create a pharmacotherapy management of PP treatment based on evidence of comparative therapeutic efficacy and cost-effectiveness of the biological drug alternatives.

The second objective is to set a recommended SEC price for inclusion in PDL and reimbursement by the NHIF in line with the local WTP threshold ≤ 34,830 BGN (2014).

A systematic review of published data from cost-effectiveness analyses of biological drug therapies for PP treatment was performed. The following databases were used - PubMed, Embase, Cochrane Library. Literary search covers a ten-year period - January 2006 through December 2015.

Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани за нуждите на настоящия анализ. Данните за преките здравни разходи, свързани с биологичните лекарствени терапии за лечение на ПП, са базирани на локалните цени в България към януари 2016 г.

Селекцията на публикуваните данни за разходна ефективност на биологичните терапии за ПП определи 9 изследвания, които са включени в настоящия анализ. Основните данни са представени в табл.23.

Създаването на фармакотерапевтични препоръки, с цел оптимизиране на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на биологичните системни терапии за лечение на ПП в България, както и оценяване на здравната технология SEC за нуждите на НСЦРЛП и процедурата за ценообразуване и реимбурсиране, изисква актуализиране и адаптиране на данните от оценките на здравните технологии към локалната среда.

За целта средните резултати за терапевтична ефикасност, изразена като спечелени QALY (табл.24), се трансферират директно от разгледаните 9 икономически изследвания, а допълнителните разходи за съответната лекарствена терапия се изчисляват на база референтни цени в ПЛС към януари 2016 г. Актуалните данни за ICER в България са представени в табл.25.

The health benefits data, expressed as additional QALY, are directly transferred to the needs of this analysis. The data on direct health costs associated with biological drug therapies for treatment of PP are based on local prices in Bulgaria as of January 2016.

The selection of published data on cost-effectiveness of biological therapies for PP identified 9 studies that are included in this analysis. The main data is presented in Table 23.

The development of pharmaco-therapeutic recommendations to optimize the therapeutic efficacy and cost-effectiveness of biological systemic therapies for the treatment of PP in Bulgaria as well as the health technology assessment of SEC for the needs of the NCPRMP and the pricing and reimbursement procedure requires the accumulation and adaptation of the assessment data of health technologies to the local settings.

For this purpose, the average therapeutic efficacy results expressed as QALY earned (Table 24) are transferred directly from the 9 economic studies reviewed and the additional costs for the respective drug therapy are calculated on the basis of reference prices in the PDL as of January 2016. The current data for ICER in Bulgaria are presented in Table 25.

Таблица 23 . Детайли от анализираните оценки на здравни технологии

Table 23. Details of Health Technology Assessments

№	Автор, година Author, Year	Страна Country	Основни данни General data	Пациенти Patients	Терапевтични алтернативи Therapeutic alternatives
1	A.Lee et al., 2015	Канада Canada	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PP after failure with SoC	SEC vs. SoC
2	A.D'Ausilio et al., 2015	Италия Italy	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 3% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	SEC vs. SoC SECvs.UST 90mg SEC vs.UST 45mg SEC vs. ADA SEC vs. ETA SEC vs. INF
3	J.Klimes et al., 2015	Чехия Czech Republic	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	SEC vs. UST

№	Автор, година Author, Year	Страна Country	Основни данни General data	Пациенти Patients	Терапевтични алтернативи Therapeutic alternatives
4	J.Ruano et al., 2013	Испания Spain	Перспектива:обществена; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	ETA vs. ADA
5	C.Knight et al., 2012	Швеция Sweden	Перспектива:обществена; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	ADA vs. ETA
6	F.Spandonaro et al., 2014	Италия Italy	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: не Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: No Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	ETA vs. SoC ADA vs. SoC INF vs. SoC
7	B.Riveros et al., 2014	Бразилия Brazil	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	INF vs. ADA UST vs. ADA ETA vs. ADA
8	X.Caporis et al., 2007	Великобритания UK	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	ETA vs. SoC INF vs. SoC
9	F.Pan et al., 2011	Канада Canada	Перспектива:здравна; Времеви хоризонт:10г; Моделиране: модел на Марков; Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността:PSA Perspective: Health; Time horizon: 10 years; Modeling: Markov's model; Discount: 5% Sensitivity analysis: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC Adult patients with PO after failure with SoC	UST vs. ETA

Използвани съкращения: SoC – Standard of care; SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab; ПП – плакетен псориазис

Abbreviations used: SoC - Standard of care; SEC - secukinumab; UST - ustekinumab; ETA - etanercept; INF - infliximab; ADA - adalimumab; PP - plaque psoriasis

Резултатите за ICER, допълнителните ползи (Δ QALY) и допълнителните разходи (Δ costs) са представени в табл.24.

The results for ICER, the additional benefits (Δ QALY) and the additional costs (Δ costs) are presented in Table 24.

Таблица 24. ICER, Δ QALY и Δ costs на биологичните лекарствени терапии за лечение на ПП

Table 24. ICER, Δ QALY and Δ cost of Biological Drug Therapies for PP

№	Лекарствени алтернативи Medicinal alternatives	Δ QALY	Δ costs	ICER парична стойност/ QALY ICER monetary value / QALY	ICER, €/QALY
1	SEC vs. SoC	+0,675	+\$58 974	\$87 368/QALY	€55 915/QALY
2	SEC vs. SoC	+0,820	+ €34 265	€41 947/QALY	€41 947/QALY
	SECvs.UST 90mg	+0,350	+ €469	€1 322/QALY	€1 322/QALY
	SECvs.UST 45mg	+0,350	+€285	€811/QALY	€811/QALY
	SEC vs. INF	+0,300	- €14 784	SEC доминира INF SEC dominates INF	SEC доминира INF SEC dominates INF
	SEC vs. ADA	+0,450	+€10 396	€22 501/QALY	€22 501/QALY
	SEC vs. ETA	+0,420	+€10 984	€26 081/QALY	€26 081/QALY
3	SEC vs. UST	+0,050	-€90	SEC доминира UST SEC dominates UST	SEC доминира UST SEC dominates UST
4	ETA vs. ADA	-	-€562	ETA и ADA имат аналогично ICER ETA and ADA have a similar ICER	
5	ADA vs. ETA	+0,180	+€29 667	€164 816/QALY	€164 816/QALY
6	ETA vs. SoC	+0,469	+€12 129	€25 840/QALY	€25 840/QALY
	ADA vs. SoC	+0,424	+€12 425	€29 285/QALY	€29 285/QALY
	INF vs. SoC	+0,416	+€22 252	€53 525/QALY	€53 525/QALY
7	INF vs. ADA	-0,337	+ \$10 391	ADA доминира INF ADA dominates INF	ADA доминира INF ADA dominates INF
	UST vs. ADA	+0,0664	+ \$11 240	\$169 277/QALY	€152 350/QALY
	ETA vs. ADA	-0,0141	+\$52 256	ADA доминира ETA ADA dominates ETA	ADA доминира ETA ADA dominates ETA
8	ETA vs. SoC	+0,088	+£1 902	£21 250/QALY	€27 540/QALY
	INF vs. SoC	+0,072	+£1 562	£28 353/QALY	€36 745/QALY
9	UST vs. ETA	+0,420	-\$2 718	UST доминира ETA UST dominates ETA	UST доминира ETA UST dominates ETA

Използвани съкращения: SoC – standard of care; SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; ETA – etanercept; INF – infliximab; ADA – adalimumab

Abbreviations used: SoC - standard of care; SEC - secukinumab; UST - ustekinumab; ETA - etanercept; INF - infliximab; ADA - adalimumab

Таблица 25. Разходна ефективност на системните биологични терапии за ПП в България (ICER лв./QALY)

Table 25. Cost-effectiveness of systemic biological therapies for PP in Bulgaria (ICER BGN / QALY)

Терапевтична алтернатива Therapeutic Alternative	Δ QALY – медиана Δ QALY - median	Δ costs – за една година Δ costs - for one year	ICER лв/QALY ICER BGN / QALY	ICER €/QALY
SEC vs. UST	+0,20	-6 342 лв. /BGN/	SEC доминира UST SEC dominates UST	SEC доминира UST SEC dominates UST
SEC vs. INF	+0,30	+1 114лв. /BGN/	3 713лв/QALY	€1 898/QALY
SEC vs. ADA	+0,45	+2 546лв. /BGN/	5 657 лв/QALY	€2 892/QALY
SEC vs. ETA	+0,42	+7 504лв. /BGN/	17 866лв/QALY	€9 135/QALY
UST vs. ADA	+0,07	+8 889лв. /BGN/	126 985лв/QALY	€64 927/QALY
UST vs. ETA	+0,42	+13 846лв. /BGN/	32 967лв/QALY	€16 855/QALY
ADA vs. ETA	+0,18	+4 957лв. /BGN/	27 539лв/QALY	€14 080/QALY
INF vs. ADA	-0,38	+1 433лв. /BGN/	ADA доминира INF ADA dominates INF	ADA доминира INF ADA dominates INF

Използвани съкращения: SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; INF – infliximab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept

Abbreviations used: SEC - secukinumab; UST - ustekinumab; INF - infliximab, ADA - adalimumab, ETA - etanercept

Предприета е здравна перспектива и гледна точка на пла- теца – НЗОК. Времевият хоризонт е едногодишен – пе- риодът, през който са проследени най-много пациенти в клинични изпитвания.

Адаптираните резултати показват, че SEC е разход- но-ефективна терапия в сравнение с всички други биоло- гични лекарствени алтернативи за лечение на ПП – SEC доминира UST, SEC vs. INF (ICER 3 173лв/QALY), SEC vs. ADA (ICER 5 657лв/QALY), SEC vs. ETA (ICER 17 866лв/ QALY) при ценови праг WTPth ≤ 34 830лв/QALY. UST не е разходно ефективна терапия спрямо SEC, ETA и ADA. От групата на iTNF – α ADA доминира INF и е разходно ефективна терапия спрямо ETA.

Съгласно нормативната регулация в България при вклю- чване на иновативни лекарствени продукти в реимбурс- ния списък на НЗОК се предоставя административно регламентирана отстъпка от 10% от цената на продукта. Тази финансова отстъпка ще окаже значително влияние върху сравнителния анализ на разходната ефективност на системните биологични терапии на ПП (табл.26).

Таблица 26. Разходна ефективност на системните биологични терапии в България след финансова от- стъпка 10% от цената на SEC

Терапевтична алтернатива Therapeutic Alternative	ΔQALY – медиана ΔQALY - median	Δcosts – за една година Δcosts - for one year	ICER лв/QALY ICER BGN / QALY	ICER €/QALY
SEC vs. UST	+0,20	-9 116лв. /BGN/	SEC доминира UST SEC dominates UST	SEC доминира UST SEC dominates UST
SEC vs. INF	+0,30	-1 660лв. /BGN/	SEC доминира INF SEC dominates INF	SEC доминира INF SEC dominates IN
SEC vs.ADA	+0,45	-227лв. /BGN/	SEC доминира ADA SEC dominates ADA	SEC доминира ADA SEC dominates ADA
SEC vs.ETA	+0,42	+4 730лв. /BGN/	11 261лв BGN/QALY	€5 757/QALY

Използвани съкращения: SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; INF – infliximab; ADA – adalimumab; ETA – etanercept

След намаляване на цената с 10%, SEC ще доминира UST, INF, ADA и ще се подобри значително разходната ефективност спрямо ETA (ICER от 17 866лв./QALY на 11 261лв./QALY).

Сравнителен анализ на бюджетното въздействие на биологичните терапии за лечение на плакетен псориазис в България

Както вече установихме, биологичните системни тера- пии за лечение на ПП единодушно се препоръчват като трета линия терапия след неуспех с локална терапия, фототерапия и конвенционална системна терапия. SEC се препоръчва като първи избор за трета линия терапия след намаляване на цената до 6,1633 лв./mg. Всички био- логични системни терапии се препоръчват като четвърта линия терапия, след неуспех с друга биологична терапия.

При оценка на отговора към лечението със SEC на 12 сед- мица и непостигане на първична крайна точка PASI 75,

The health perspective and the point of view of the payer – NHIF, are taken into consideration. The time horizon is one year - the period in which most patients were followed up in clinical trials.

Adjusted results show that SEC is a cost-effective therapy compared to all other biomarker alternatives for PP therapy - SEC dominates UST, SEC vs. INF (ICER 3 173 BGN/QALY), SEC vs. ADA (ICER 5 657 BGN/ QALY), SEC vs. ETA (ICER 17 866 BGN/QALY) at WTP threshold ≤ 34 830 BGN/QALY. UST is not cost-effective therapy against SEC, ETA and ADA. From the iTNF-α group ADA dominates INF and is a cost - effective therapy versus ETA.

According to the normative regulation in Bulgaria, the inclusion of innovative medicinal products in the NHIF reimbursement list provides for an administratively regulated discount of 10% of the price of the product. This financial concession will have a significant impact on the comparative analysis of the cost effectiveness of systemic biological therapies for PP (Table 26).

Table 26. Cost-effectiveness of systemic biological therapies in Bulgaria after a 10% financial discount of SEC

Abbreviations used: SEC – secukinumab; UST – ustekinumab; INF – infliximab; ADA – adalimumab; ETA – etanercept

After reducing the price by 10%, SEC will dominate UST, INF, ADA and will significantly improve the cost-effectiveness of ETA (ICER from 17,866 BGN/QALY to 11,261 BGN/QALY).

Comparative analysis of the budgetary impact of biological therapies for the treatment of plaque psoriasis in Bulgaria

As we have already seen, biological systemic therapies for treatment of PP are unanimously recommended as third-line therapy after failure with topical therapy, phototherapy and conventional system therapy. SEC is recommended as the first choice for third-line therapy after decreasing the price to 6.1633 BGN/mg. All biological system therapies are recommended as a fourth-line therapy after failure with other biological therapy.

When evaluating the response to SEC treatment at week 12 and failure to achieve a primary endpoint PASI 75, it

се препоръчва лечението със SEC да бъде спряно и да се обмисли вариант за алтернатива биологична системна терапия.

Средното ниво на терапевтичен отговор PASI 75, постигнато в анализирани клинични изпитвания, е 81,7% (ERASURE – 81,6%; JUNCTURE – 86,7%; FEATURE – 75,9%; FIXTURE – 77,1%; CLEAR – 79,0%; SCULPTURE – 90,1%).

Възприемайки епидемиологичните данни за заболяемост (2%) и средното ниво на терапевтичен отговор 81,7%, е разработен модел за краткосрочна тригодишна прогноза на бюджетно въздействие (фиг.8). За анализа на бюджетното въздействие са направени следните допускания:

1. Заболяемостта е 2% от цялостното население в България;
2. Диагностицирани пациенти – 120 000;
3. Пациенти с плакетен псориазис – 90%;
4. Пациенти с тежка форма на плакетен псориазис – 25%;
5. Пациенти, които не отговарят на лечението с локална терапия, фототерапия, конвенционална терапия – 10%.

is recommended that treatment with SEC be stopped and consideration for alternative biosystemic therapy.

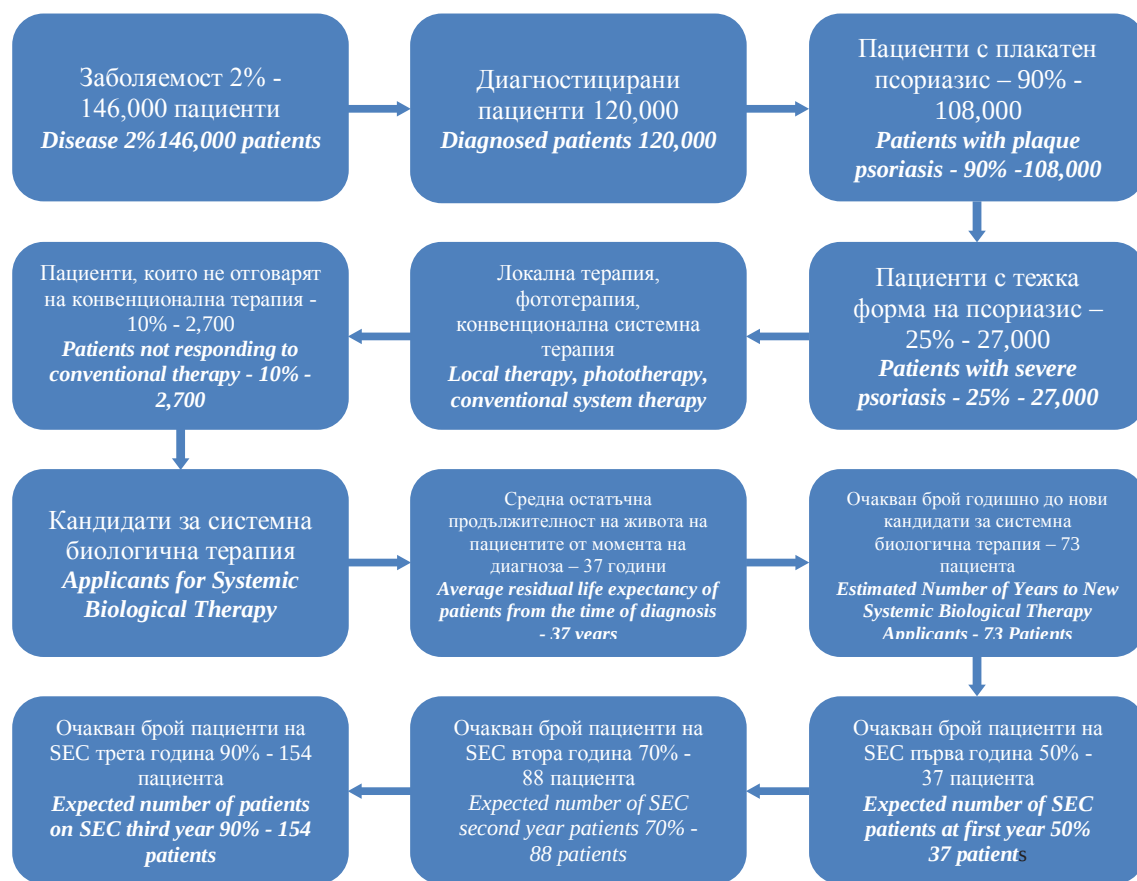
The average PASI 75 response rate achieved in the analyzed clinical trials was 81.7% (ERASURE - 81.6%, JUNCTURE - 86.7%, FEATURE - 75.9%, FIXTURE - 77.1%, CLEAR - 79.0%, SCULPTURE - 90.1%).

Based on the epidemiological data on morbidity (2%) and the average response rate of 81.7%, a model for a short-term three-year prognosis of the budget impact was developed (Figure 8). The following assumptions have been made for the budgetary impact analysis:

1. The disease rate is 2% of the total population in Bulgaria;
2. Diagnosed patients - 120,000;
3. Patients with plaque psoriasis - 90%;
4. Patients with severe plaque psoriasis - 25%;
5. Patients who do not respond to topical therapy, phototherapy, conventional therapy - 10%.

Фигура 8. Алгоритъм за анализ на бюджетното въздействие на SEC

Figure 8. SEC algorithm for the analysis of the budgetary impact



6. Прогнозна средна остатъчна продължителност на живота – 37 години. Допускането се базира на данни за очакваната средна продължителност на живота в България 74,7 години и епидемиологични данни за възрастовата структура, определящи възрастовата група 20-25 години за най-често възникващи заболявания.

7. Прогнозното пазарно проникване на SEC е I-ва година 50%, II-ра година – 70%, III-та година – 90%.

Допускането се базира на заключението, че SEC е първи избор за трета линия терапия.

Прогнозираното нетно бюджетно въздействие на SEC за тригодишен период е представено в табл.27.

Таблица 27. Прогнозни стойности на бюджетното въздействие на SEC за тригодишен период

Параметър Parameter	I година I year	II година II year	III година III year
Брой пациенти на терапия SEC Number of patients on therapy SEC	37	88	154
Публични разходи за SEC (цена 6,7796лв/мг) Public costs for SEC (cost 6,7796lv / mg)	1 128 796 лв. /BGN/	2 684 704 лв. /BGN/	4 698 232 лв. /BGN/
Публични разходи за SEC (цена 6,1633лв/мг) Public costs for SEC (cost 6,1633 lv / mg)	1 026 195 лв. /BGN/	2 440 680 лв. /BGN/	4 271 190 лв. . /BGN/
Публични разходи за алтернативни биологични терапии Public spending on alternative biological therapies	1 084 174 лв. /BGN/	2 578 576 лв. /BGN/	4 512 508 лв. . /BGN/
Нетно бюджетно въздействие на SEC (цена 6,1633 лв/мг) SEC's net budgetary impact (cost 6,1633 BGN/mg)	- 57 979 лв. . /BGN/	- 137 896 лв. . /BGN/	- 241 318 лв. . /BGN/

Използвани съкращения: SEC – secukinumab

В заключение може да обобщим, че нетното бюджетно въздействие на SEC е отрицателно и варира от – 57 979 лв. през първата година до – 241 318 лв. през третата година.

Следователно използването на SEC като първи избор трета линия терапия за лечение на ПП вероятно ще спести приблизително 440 хил.лв. публични средства за тригодишен период.

Анализ на бюджетното въздействие при въвеждане на новата технология за лечение на пациенти с артрити и псориазис

На основата на данните, анализирани по-горе за трите вида заболявания, които лекува новата технология, бе направен прогностичен анализ на бюджетното въздействие при тяхното включване в Позитивния лекарствен списък.

Анализът е направен на базата на дисконтиране от 5%.

6. Estimated average residual life expectancy - 37 years. The assumption is based on data for the expected life expectancy in Bulgaria 74.7 years and epidemiological data on the age structure defining the age group 20-25 years for the most common diseases emerged.

7. Estimated market penetration of SEC is I year - 50%, II year - 70%, IIIrd year - 90%.

The assumption is based on the conclusion that SEC is the first choice for third-line therapy.

The estimated net budgetary impact of the SEC over a three-year period is presented in Table 27.

Table 27. Estimates of the budgetary impact of the SEC over a three-year period Abbreviations used: SEC – secukinumab

Abbreviations used: SEC – secukinumab

In conclusion, we can summarize that the net budgetary impact of the SEC is negative and ranges from - 57 979 BGN in the first year to - 241 318 BGN in the third year.

Therefore, the use of SEC as a first choice third-line therapy for PP treatment will probably save approximately 440,000 BGN of public funds over a three-year period.

Analysis of the budgetary impact of introducing the new technology for treating patients with arthritis and psoriasis

Based on the data analyzed above for the three types of illness that are treated by the new technology, a prognosis of the budgetary impact of their inclusion in the Positive Drug List was made.

The analysis is based on a discount of 5%.

Таблица 28. Прогнозен брой пациенти 2017-2019

Table 28. Estimated patient number 2017-2019

ТЕРАПИИ THERAPIES	Брой или дял от пациентите, ако новата технология се приеме Number or proportion of patients if the new technology is adopted					Заболяване Disease
	2015	2016	2017	2018	2019	
Алтернативни терапии Alternative therapies	229	240	252	265	278	Плакетен псориазис Plaque psoriasis
Cosentyx			37	88	154	
Алтернативни терапии Alternative therapies	859	902	947	994	1 044	Псориатричен артрит Psoriatic arthritis
Cosentyx			37	88	154	
Алтернативни терапии Alternative therapies	1 535	1 612	1 692	1 777	1 866	Анкилозиращ спондилит Ankylosing spondylitis
Cosentyx			18	25	32	

Общият брой нови пациенти при трите заболявания е 92 за 2017 г., 201 за 2018 г. и 464 за 2018.

На следващата таблица са представени данните от прогнозата за разходите и съответно бюджетното въздействие при въвеждането на новата технология.

Таблица 29. Въздействие върху бюджета при въвеждане на новата технология

The total number of new patients in the three diseases is 92 for 2017, 201 for 2018, and 464 for 2018.

The following table presents the data from the prognosis of the costs and the budget impact on the introduction of the new technology.

Table 29. Impact on budget when introducing new technology

	Разходи / Costs			Заболяване / Disease
	2017	2018	2019	
Публични разходи за алтернативни терапии Public spending on alternative therapies	1 084 174 лв./BGN/	2 578 576 лв./BGN/	4 512 508 лв./BGN/	Плакетен псориазис Plaque psoriasis
Cosentyx	1 026 195 лв./BGN/	2 440 680 лв./BGN/	4 271 190 лв./BGN/	
Нетно бюджетно въздействие Net budgetary impact	- 57 979 лв./BGN/	- 137 896 лв./BGN/	- 241 318 лв./BGN/	
Публични разходи за алтернативни терапии Public spending on alternative therapies	979 390 лв./BGN/	2 329 360 лв./BGN/	4 076 380 лв./BGN/	Псориатричен артрит Psoriatic arthritis
Cosentyx	564 398 лв./BGN/	1 342 352 лв./BGN/	2 349 116 лв./BGN/	
Нетно бюджетно въздействие Net budgetary impact	-414 992 лв./BGN/	- 987 008 лв./BGN/	- 1 727 264 лв./BGN/	
Публични разходи за алтернативни терапии Public spending on alternative therapies	476 460 лв./BGN/	661 750 лв. /BGN/	847 040 лв. /BGN/	Анкилозиращ спондилит Ankylosing spondylitis
Cosentyx	274 572 лв. /BGN/	381 350 лв./BGN/	488 128 лв. /BGN/	
Нетно бюджетно въздействие Net budgetary impact	-201 888 лв. /BGN/	-280 400 лв. /BGN/	-358 912 лв. /BGN/	
Общо нетно бюджетно въздействие Total net budgetary impact	-674 859 лв./BGN/	-1 405 304 лв. /BGN/	-2 327 494 лв. /BGN/	
(-) Разходи, без въвеждане на нова технология Costs without introducing new technology	756 786 471 лв./BGN/	818 673 396 лв./BGN/	885 621 183 лв./BGN/	
(+) Разходи, при въвеждане на нова технология Expenses when introducing new technology	756 111 612 лв./BGN/	817 268 092 лв./BGN/	883 293 689 лв./BGN/	

Общото бюджетно въздействие е в рамките на 675 хиляди лева за 2017 г. и достига до 2,3 млн. лева в края на 2019 г.

The total budgetary impact is in the range of BGN 675 000 for 2017 and reaches BGN 2.3 million by the end of 2019.

ПРЕПОРЪКИ

1. Необходимо е цялостно преразглеждане на терапевтичните планове за горепосочените заболявания от страна на националните консултанти и съответно от научните дружества, които да изготвят точни алгоритми и фармакотерапевтични ръководства (препоръки)
2. Фармакотерапевтичните препоръки трябва да бъдат съобразени с анализа на адаптираните оценки на здравните технологии към локалната среда в България.
3. Във всяка терапевтична линия (първа, втора или трета) компараторите (сравняваните) трябва да бъдат ранжирани по място на избор. Напр. за лечение на плакетен псориазис като втора терапевтична линия се препоръчва а) първи избор secukimumab, б) втори избор adalimumab, в) трети избор etanercept, г) четвърти избор infliximab, д) пети избор ustekinumab. Това ранжиране точно съответства на заключенията от анализа на фармакоикономическите данни.
4. Необходимо е да се направи подобен тип анализ за всички онкологични заболявания, редки болести, диабет, астма и ХОББ, множествена склероза и хепатит, т.е. за групите лекарства, които са с най-голямо влияние върху бюджета на платеща
5. При вземане на решение от страна на НЗОК (при договарянето за отстъпки) за въвеждането на новата технология стриктно да се спазват заложените брой пациенти годишно, които са посочени в ОЗТ. При сключване на договор между НЗОК и ПРУ трябва да са ясно определени терапевтичните планове и фармакотерапевтичните препоръки при изписване на лекарството и последващото наблюдение на пациентите (стадии на заболяване, подобряване на състоянието, лабораторни резултати и т.н.). Терапевтичният контрол на качеството на живот на пациента е по-силен от административния!
6. ИАМО ежегодно да изисква доклад от НЗОК по т. 5 за всяка включена нова технология, който да провери за достоверност на данните и да представя такъв на Министъра на здравеопазването и Комисията по прозрачност.
7. Националният консултант по съответното заболяване, за което е включена нова технология, ежегодно да докладва на Министъра на здравеопазването за броя лекувани болни, терапевтичното поведение при лечението, резултати от включената нова технология, както и препоръки (ако има такива).
8. Докладите по т. 6 и т. 7 да бъдат предоставяни на Комисията по ОЗТ
9. Необходимо е засилване на контрола по издаването на протоколи и спазването стриктно на препоръките в терапевтичните ръководства.

RECOMMENDATIONS

1. There is a need for a comprehensive review of the treatment plans for the above-mentioned diseases by national consultants and scientific societies, respectively, to develop accurate algorithms and pharmacotherapeutic guidelines (recommendations)
2. Pharmacotherapeutic recommendations should be tailored to the analysis of adapted health technology assessments to the local settings in Bulgaria.
3. In each treatment line (first, second or third) the comparators should be ranked by place of choice. For example, for the treatment of plaque psoriasis as a second-line therapy, a) the first choice is secukimumab, b) the second choice is adalimumab, c) the third choice of etanercept, d) the fourth choice of infliximab, e) the fifth choice of ustekinumab. This ranking exactly matches the conclusions of the analysis of the pharmaco-economic data.
4. It is necessary to make a similar type of analysis for all oncological diseases, rare diseases, diabetes, asthma and COPD, multiple sclerosis and hepatitis, ie for the groups of drugs that have the greatest impact on the payer's budget
5. When deciding on the implementation of the new technology by the NHIF (when negotiating discounts), the number of patients per year specified in the health assessment technology (HAT) will be strictly observed. When a contract has been signed between the NHIF and the Marketing Authorization Holder (MAH), the therapeutic plans and pharmacotherapeutic recommendations should be clearly defined when the drug is prescribed and the patients are monitored (disease stages, improvement of the condition, laboratory results, etc.). Therapeutic control of the patient's quality of life is stronger than the administrative one!
6. The Executive Agency „Medical Audit“ (EAMA) shall request a report from the National Health Insurance Fund under item 5 for each new technology included, to check the reliability of the data and submit it to the Minister of Health and the Transparency Commission.
7. The National Consultant for the respective disease for which new technology is included annually to report to the Minister of Health on the number of treated patients, treatment therapies, results of the new technology included, and recommendations (if any).
8. The reports under art. 6 and 7 shall be submitted to the HAT Commission.
9. Enhanced monitoring of protocols and strict adherence to recommendations in therapeutic manuals should be observed.

10. Необходимо е на годишна база НЗОК да извършва целенасочен анализ по групи заболявания и изписвани лекарствени продукти и ако това се налага, той да бъде полицев.
11. Необходимо е да се помисли за промяна на законодателството в насока въвеждане на технологията на договаряне между НЗОК и ПРУ чрез managed entry agreement и споделяне на риска между платеща и ПРУ.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2):377-85.
2. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370(9583):272-84.
3. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol.* 2013; 168(5):954- 67.168(5):954- 67.
4. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):345-56.
5. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(9993):541-51.
6. Johansson E, Svedbom A, Kumar G et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ixekizumab vs. Secukinumab in Sequential Biologic Treatment of Psoriasis in the UK. *Value Health.* 2016; 19(7), A568.
7. Lee A, Gregory V, Gu Q, et al. Cost-effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada ISPOR 20th Annual International Meeting Philadelphia, May, 2015, PSS19.
8. D'Ausilio A, Aiello A, Daniel F et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab 300 Mg Vs Current Therapies for The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In Italy. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
9. Klimes J, Mollon P, Graham C, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab Compared to Ustekinumab In The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In The Czech Republic. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
10. Ruano J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, et al. Long-Term Cost- Effectiveness Analysis of Etanercept and Adalimumab for Plaque Psoriasis not Associated with Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013; 3(2): 131-142.
11. Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, et al. Cost-Effectiveness of Treatment With Etanercept for Psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2011; 13 (2), 145-156.
12. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs.* 2014; 28(3):285-95.
13. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health.* 2014; 32(5):65-72.
14. Caporis X. Cost-effectiveness analysis of biologics in psoriasis, iHEA 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper, <https://ssrn.com/abstract=993050>.
15. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health.* 2011;14(5):652-6. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et
19. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:1744-9. [PubMed]
20. Feuchtenberger M, Kleinert S, Tony HP, Kneitz C. Psoriatic arthritis: therapeutic principles. *Clin Dermatol.* 2008;26:460-3. [PubMed]
21. Ruderman E. Evaluation and management of psoriatic arthritis: the role of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(Suppl. 2A):125-32. [PubMed]
22. Patel S, Veale D, FitzGerald V, McHugh N. Psoriatic arthritis: emerging concepts. *Rheumatology.* 2001;40:243-6. [PubMed]
23. Krueger G. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care.* 2002;8(Suppl. 6):160-70. [PubMed]
24. Galadari H, Fuchs B, Lebwohl M. Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. *Int J Dermatol.* 2003;42:231-7. [PubMed]
25. Gladman D, Stafford-Brady F, Chang C, Lewandowski K, Russell M. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:809-12. [PubMed]
26. Queiro-Silva R, Torre-Alonso J, Tintore-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:68-70. [PMC free article] [PubMed]
27. Gladman D, Farewell V. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum.* 1995;38:845-50. [PubMed]
28. Lindqvist URC, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmstrom G, Larsson PT, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register: 2-year follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:668-73. [PubMed]
29. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55-78. [PubMed]

- al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(10).
16. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. II):ii, 14–17. [PMC free article] [PubMed]
17. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:441–7. [PubMed]
18. Kay LJ, Parry-James JE, Walker DJ. The prevalence and impact of psoriasis and psoriatic arthritis in the primary care population in North East England. *Arthritis Rheum*. 1999;42(Suppl.):299.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Петко Салчев, дм
Национален център по общественото здраве и анализи
гр.София, бул.“Акад. Иван Гешов“ №15,
e-mail: p.salchev@ncpha.government.bg

30. Mease P, Goffe B. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:1–19. [PubMed]
31. Borman P, Toy GG, Babaoğlu S, Bodur H, Ciliz DAN. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:330–4. [PubMed]
32. Husted J, Gladman D, Farewell V, Cook R. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2001;45:151–8. [PubMed]

Address for correspondence:

Prof. Petko Salchev, MD, PhD
National Center of Public Health and Analyses (NCPHA)
Sofia, Acad. Ivan Geshov „№15, PC 1431,
e-mail: p.salchev@ncpha.government.bg

НЕКОНВЕНЦИОНАЛНИ МЕТОДИ В МЕДИЦИНАТА – ПРОБЛЕМИ В БЪЛГАРСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО

Илияна Янева, Татяна Каранешева

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Направен е преглед на нормативните актове в България в областта на неконвенционалните методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве (НМБВИЗ): Закон за здравето (Глава 6) и Наредба № 7 от 1 март 2005 г. за изискванията към дейността на лицата, които упражняват неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве.

Разрешенията за прилагане у нас неконвенционални методи включват: използване на нелекарствени продукти от органичен и минерален произход; използване на нетрадиционни физикални методи; хомеопатия; акупунктура и акупресура; ирисови, пулсови и аурикуларни методи на изследване; диетика и лечебно гладуване. Право да практикуват тези методи, с изключение на метода хомеопатия, имат български граждани и граждани на държава-членка на Европейския съюз, другите държави от Европейското икономическо пространство и Швейцария, които са психически здрави, не са осъждани за престъпление от общ характер и отговарят на едно от следните условия: притежават образователно-квалификационна степен „магистър“ по професионални направления „Медицина“, „Дентална медицина“ или „Фармация“; притежават образователно-квалификационна степен „специалист“ или „бакалавър“ по професионално направление „Здравни грижи“; притежават диплома за завършено средно образование и свидетелство за успешно проведено обучение, не по-малко от 4 семестра във висше медицинско училище, при условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването и министъра на образованието и науката (тази наредба вече 14 години не е обнародвана в Държавен вестник). Право да практикуват метода хомеопатия, имат магистри по „Медицина“ или по „Дентална медицина“.

Някои от проблемите в българското законодателство, касаещо НМБВИЗ, са следните: в Глава шеста от Закона за здравето (ЗЗ) не са включени всички неконвенционални методи, които се упражняват у нас; не е предвидено обучение по отделните неконвенционални методи, поради което не може да се гарантира безопасността на пациентите, които ги прилагат; ЗЗ дава право на лица със средно образование да прилагат инвазивния метод „акупунктура“, без обучение по метода; съществуват взаимноизключващи се клаузи в редакциите на действащите в момента у нас законодателни документи в тази област – Закон за здравето и Наредба № 7 на МЗ.

NON-CONVENTIONAL METHODS OF MEDICINE IN BULGARIA – PROBLEMS OF LEGISLATION

Iliyana Yaneva, Tatyana Karanesheva

National Center of Public Health and Analyses

SUMMARY

A review of the regulations in Bulgaria in the field of non-conventional methods for beneficial impact on individual health (NMBIIH) has been made: Health Act (HA) - Chapter 6, and Ordinance No 7 of 1 March 2005 on the Requirements to the Activities of Persons Exercising Nonconventional methods for a beneficial impact on individual health.

Non-conventional methods allowed for use in our country include: use of non-medicinal products of organic and mineral origin; use of non-traditional physical methods; homeopathy; acupuncture and acupressure; iris, pulse and auricular methods of investigation; diet and healing starvation. The right to practice these methods, with the exception of the homeopathy method, have Bulgarian citizens and citizens of a Member State of the European Union, the other countries of the European Economic Area and Switzerland, those persons who are mentally healthy, have not been convicted of a general offense and meet the one of the following conditions: they have a Master's degree in the professional fields of Medicine, Dentistry or Pharmacy; have a „professional“ or „bachelor“ degree in the „Health Care“ professional field; have a diploma for completed secondary education and a certificate of successful education, not less than 4 semesters in a higher medical school, under conditions and by an order determined by an ordinance of the Minister of Health and the Minister of Education and Science (this regulation has not been upgraded for 14 years in the State Gazette). Masters in „Medicine“ or „Dental medicine“ have the right to practice the homeopathy method.

Some of the problems in the Bulgarian legislation concerning the NMBIIH are as follows: Chapter Six of the Health Act (HA) does not include all non-conventional methods that are practiced in Bulgaria; no training on individual non-conventional methods is provided and therefore the safety of the patients applying them cannot be guaranteed; the HA empowers persons with secondary education to apply the invasive method „acupuncture“, without training in the method; there are mutually exclusive clauses in the current legislation in force in Bulgaria – the Health Act and the Ordinance No. 7 of the Ministry of Health.

Заклучение: Необходимо е, в интерес на безопасността на пациентите, ползващи неконвенционални здравни услуги у нас, Министерството на здравеопазването да създаде работна група, която да изготви Проект за изменение и допълнение на Глава 6 от ЗЗ и на поднормативните ѝ актове.

Ключови думи: законодателство, неконвенционални методи в медицината, проблеми, България

ВЪВЕДЕНИЕ

Медицинският опит до възникването на научната медицина съществува като донаучен медицински опит. След възникването на научната медицина паралелно с нея съществува неофициално приет медицински опит - парамедицински. С плеяда от понятия – традиционен, алтернативен, комплементарен, неконвенционален и др., народът и законодателствата на различни страни именуват донаучния и парамедицинския опит (1). Всяко едно от тези понятия нюансира отделни елементи на извъннаучната медицина. Така например понятието „традиционна“ акцентира върху първоначалността, непрекъснатостта и поддържането във времето ѝ (1); понятието „комплементарна“ я определя като допълваща научната медицина; понятието „неконвенционална“ я характеризира като включваща методи и средства на диагностика и лечение, които са извън обсега на конвенционалната (научна) медицина, понятието „алтернативна“ – я определя като алтернатива на научната медицина и пр.

Световни организации не остават безучастни към проблема. Според работно определение на СЗО¹ „традиционната медицина“ е комплексен термин, източник на натрупани знания, навици и практики, основани на теории, опит на коренни народи и на представители на различни култури, които се използват за поддържане на здравето, за профилактика, диагностика и лечение на физически и психически заболявания, а също – за подобряване на здравето на пациентите“ (2). Традиционната медицина обхваща както системи на традиционната медицина – като индийската Аюрведа, традиционна китайска медицина, Унани арабска медицина, така и различни форми на традиционна медицина на коренните народи. Терапиите на традиционната медицина включват медикаментозни терапии – използване на лекарствени средства от растителен, минерален, животински произход, мануална терапия и т.н. Традиционната медицина обхваща разнообразни видове терапии и практики, вариращи в различните страни и райони (2). Според СЗО в страни, в които доминиращата система по здравеопазване е базирана на алопатичната медицина или където традиционната медицина (ТМ) не е интегрирана в доминиращите национални системи по здравеопазване, ТМ често е наричана народна, комплементарна, алтернативна, неконвенционална, нетрадиционна, паралелна. Според СЗО терминът ТМ се използва основно в развиващите се страни, а термините алтернативна, комплементарна – в развитите страни (2). Практиката показва, че понятията „традиционна, комплементарна, алтернатив-

Conclusion: It is necessary, in the interest of the safety of patients using non-conventional health services in the country, to set up a working group to prepare a Draft Amendment to Chapter 6 of the Health Act and its subordinate statutes.

Key words: legislation, non-conventional methods in medicine, problems, Bulgaria

INTRODUCTION

The medical experience until the emergence of scientific medicine exists as a pre-scientific medical practice. After the emergence of the scientific medicine alongside it there is an unofficially accepted medical experience - paramedical. With a plethora of concepts - traditional, alternative, complementary, non-conventional, etc., the people and the laws of different countries call upon the scientific and paramedical experience (1). Each of these concepts nuances individual elements of non-scientific medicine. For example, the concept of „traditional“ emphasizes on the originality, continuity and maintenance over time (1); the term „complementary“ defines it as complementary to scientific medicine; the term „non-conventional“ describes it as including methods and tools of diagnosis and treatment that are outside the scope of conventional (scientific) medicine, the term „alternative“ - defines it as an alternative to scientific medicine,

World organizations do not remain indifferent to the problem. According to the World Health Organization¹ (WHO) working definition, „traditional medicine“ is a complex term, a source of accumulated knowledge, habits and practices based on theories, experience of indigenous peoples and representatives of different cultures used to support health, treatment of physical and mental illness, and also to improve the health of patients „(2). Traditional medicine covers both traditional medicine systems - such as Indian Ayurveda, traditional Chinese medicine, Unani Arab medicine, and various forms of traditional medicine for indigenous peoples. Traditional medicine therapies include drug therapies - the use of medicinal products of plant, mineral, animal origin, manual therapy, and so on. Traditional medicine covers a variety of therapies and practices, varying in different countries and regions (2). According to the WHO in countries where the dominant health care system is based on allopathic medicine or where traditional medicine (TM) is not integrated into the dominant national health systems, TM is often referred to as folk, complementary, alternative, non-conventional, non-traditional, parallel (2). According to the WHO, the term TM is mainly used in developing countries and the term alternative, complementary - in developed countries (2). Practice shows that the notions of „traditional, complementary,

¹ Световна здравна организация

¹ World Health Organization (WHO)

на, неконвенционална, народна, парамедицина“ – са възприемани в публичното пространство като синоними (3). Всяка страна запазва правото си да въведе свое понятие за охарактеризиране на неконвенционалния медицински опит и да реши кои неконвенционални методи да интегрира в националните системи по здравеопазване (4). У нас за характеризирание на този опит е прието понятието „неконвенционален“.

Международни документи в областта на неконвенционалната медицина

По проблемите на неконвенционалната медицина са взели отношение организации като СЗО и Европейският парламент (ЕП), които подчертават нарастването на значението ѝ в световен мащаб и призовават да се предприемат съответни стъпки от страните за гарантиране на безопасността на пациентите, решили да изберат услугите на неконвенционалната медицина. Така например СЗО публикува стратегии за развитие на традиционната медицина - WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005; WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. Стратегията 2014-2023 г. си поставя цели да продължи да предоставя на държавите поддръжка при разработването на необходимите документи; провеждане на научни изследвания; да съдейства за международно сътрудничество в областта на научните изследвания, касаещи неконвенционалната медицина; да организира учебно-практически семинари по формулиране на политики, по методология и етика на научните изследвания; да осъществява събиране и разпространение на информация в тази област. В тази насока е и Резолюцията относно статута на неконвенционалната медицина (1997, Resolution of the EP on Non-Conventional medicine A4-0075/97), приета от Европейския парламент на 29 май 1997 г., в която се призовава Европейския съюз (ЕС) да започне процес на признаване на неконвенционални форми на медицината, след провеждане на необходимите научни изследвания. България е започнала процеса на интеграция на методите на неконвенционалната медицина в националната система по здравеопазване (5). В резолюцията A4-0075/97 на ЕП се посочва, че е необходимо да не се пренебрегва изборът на пациента за лечение, след като голяма част от населението на държавите-членки на ЕС прибегва до някои неконвенционални методи на лечение. ЕП приема, че медицинските системи и лечебни практики, обединени от названието „неконвенционални методи на лечение“, си приличат по това, че тяхната законност не е призната или е частично призната. ЕП приема факта, че регламентирането и координирането на образователни критерии, наложени на доставчиците на тези методи, ще бъде незаменима гаранция за гражданите. Нивото на образование трябва да бъде съобразено с общите здравеопазни принципи, на които е подчинено всяко лечение, както и на особеностите на отделните неконвенционални методи. ЕП приема факта, че е необходимо да се идентифицира всяка една от неконвенционалните дисциплини и за тази цел трябва да се осъществят клинични проучвания, проучване на резултати от лечението, фундаментални изследвания и др. В Резолюцията на Парламентарната асамблея на Съвета на Европа (ПАСЕ) „Европейски подход към използване на неконвенционалната медицина“

alterantive, non-conventional, folk, paramedicin“ are perceived in the public domain as synonyms (3). Each country reserves the right to introduce its notion of characterizing non-conventional medical experience and to decide which non-conventional methods to integrate into national health systems (4). In our country, the concept of „non-conventional“ has been adopted to characterize this experience.

International documents in the field of non-conventional medicine

On the issue of nonconventional medicine, organizations such as the WHO and the European Parliament (EP) have stressed the growing importance of it on a global scale and call for countries to take appropriate steps to ensure the safety of patients choosing non-conventional medicine. For example, the WHO publishes strategies for the development of traditional medicine - WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005; WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. The 2014-2023 Strategy sets out targets to continue to provide States with assistance in developing the necessary documents; conducting scientific research; to promote international cooperation in the field of research on non-conventional medicine; to organize training and practical seminars on policy formulation, on methodology and ethics of research; to collect and disseminate information in this area. This is also the Resolutions (Report) on the Status of Non-Conventional Medicine (1997, Resolution of the EP on Non-Conventional medicine A4-0075/97), adopted by the European Parliament on 29 May 1997 calling for the European Union (EU) to begin a process of recognizing non-conventional forms of medicine after conducting the necessary scientific research. Bulgaria has begun the process of integration of non-conventional medicine in the national healthcare system (5). The EP Resolution A4-0075/97 states that it is necessary to avoid neglecting the patient's choice for treatment, having in mind a large proportion of the population of the EU Member States resorts to some non-conventional methods of treatment. The EP accepts that the medical systems and treatment practices united by the name „non-conventional methods of treatment“ are similar in that their legality is not recognized or partially recognized. The EP accepts the fact that the regulation and coordination of educational criteria imposed on suppliers of these methods will be an indispensable guarantee for citizens. The level of education should be in line with the general health principles underlying each treatment as well as with the specificities of the individual non-conventional methods. The EP recognizes the need to identify each of the non-conventional disciplines, and for this purpose clinical studies, research on treatment outcomes, fundamental researches, etc. should be carried out. In the Resolution of the Parliamentary Assembly of the Council of Europe (PACE) „European Approach to the Use of Non-Conventional Medicine“ 1206 (1999), (Resolution 1206 (1999) „A European approach to non-

1206 (1999), (Resolution 1206 (1999) „A European approach to non-conventional medicines“) се отбелязва, че в Европа нараства значението на алтернативната, допълнителна, неконвенционална форма на медицина. Степента, до която те се признават и правният статут, с който се ползват, се различават значително в отделните държави. Съществуват законови документи в редица европейски страни, които отварят пътя на това развитие. Съвета на Европа призовава страните-членки да видоизменят своя подход, съобразно опита на другите страни и където е възможно да координират позициите си. Асамблеята признава превъзходството на конвенционалната медицина, но според нея, различните форми на медицина не трябва да се конкурират помежду си, а да съществуват една до друга и да се допълват взаимно. Въпреки това Асамблеята вярва, че общ европейски подход към неконвенционалната медицина се основава на принципа за „свобода на избор на пациентите в здравеопазването“. ПАСЕ счита, че най-добрата гаранция за пациентите са обучени професионалисти, запознати с ограниченията на неконвенционалните методи, които имат система от етични норми и са предмет на външен контрол. Създаването на правна рамка за неконвенционалната медицина е трудно начинание, но би било нереалистично да се желае предотвратяване на появата на нови професии в здравния сектор. Значението на холистичния подход към здравето, при наличие на клинични и научни доказателства относно ефикасността на комплементарната и алтернативна медицина, се подчертава и в решение (Decision 1350/2007/EC of the European Parliament and of the Council), установяващо Седма рамкова програма на Европейския съюз за научни изследвания, технологично развитие и демонстрационни дейности 2007 – 2013 г.

Българското законодателство в областта на НМБВИЗ

Публикуваните нормативни и поднормативни актове у нас в областта на НМБВИЗ са: Глава 6 «Неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве», от Закона за здравето (33), (обн. ДВ, бр.70 от 10 Август 2004 г., в сила от 01.01.2005 г.), (6) и Наредба № 7 от 1 март 2005 г. за изискванията към дейността на лицата, които упражняват неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве, издадена от МЗ (обн. ДВ, бр.22 от 15 Март 2005 г.), (7). 33 в чл. 167, ал.1, т.3 предвижда и втора наредба, касаеща НМБВИЗ у нас, която регламентира „обучение не по-малко от 4 семестъра във висше медицинско училище при условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването и министъра на образованието и науката“ за лицата със средно образование. Тази наредба вече 14 години не е обнародвана в Държавен вестник.

В нормативни документи на европейски страни, в стратегиите на СЗО (2002-2005г., 2014-2023г.) за развитие на традиционната медицина, се говори за „медицина“, която се свързва с профилактика и лечение на болни. **Понятието „медицина“ по отношение на неконвенционалната медицина у нас е стеснено само до „неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве (НМБВИЗ)“ (6).** Според българското законо-

conventional medicine“) of the alternative, additional, non-conventional form of medicine. The extent to which they are recognized and the legal status they enjoy differs greatly from country to country. There are legal documents in a number of European countries that launch the way for this development. The Council of Europe calls upon Member-states to modify their approach in line with the experience of other countries and where possible to coordinate their positions. The Assembly recognizes the superiority of conventional medicine, but, according to it, the different forms of medicine do not have to compete with each other, but to exist side by side and complement each other. However, the Assembly believes that a common European approach to non-conventional medicine is based on the principle of „freedom of choice for patients in health care“. PACE believes that the best guarantee for patients is trained professionals familiar with the limitations of non-conventional methods that have a system of ethical norms and are subject to external control. Creating a legal framework for non-conventional medicine is a difficult undertaking, but it would be unrealistic to wish to prevent the emergence of new occupations in healthcare. The importance of a holistic approach to health, in the presence of clinical and scientific evidence on the efficacy of complementary and alternative medicine, is also underlined in a Decision 1350/2007/EC of the European Parliament and of the Council establishing a Seventh Framework Program of the European Community for research and technological development including demonstration activities (FP7) 2007-2013.

Bulgarian legislation in the field of NMBIИH

The published laws and regulations in our country in the field of NMBIИH are: Chapter 6 “Non-conventional Methods for Beneficial Impact on Individual Health” of the Health Act (promulgated in the State Gazette, issue 70 of 10 August 2004, effective as of 01.01.2005), (6) and Ordinance No. 7 of March 1, 2005 on the requirements to the activity of the persons who exercise non-nconventional methods of beneficial impact on the individual health, issued by the Ministry of Health (promulgated SG 22 from March 15, 2005); Art. 167, para 1, item 3 also provides for a second ordinance, which concerns the NMBIИH in our country, which regulates „training of not less than 4 semesters in a higher medical school under conditions and by an order determined by an ordinance of the Minister of Health and the Minister of Health Education and Science „for people with secondary education. This regulation has not been upgraded for 14 years in the State Gazette.

In the normative documents of European countries, the WHO strategies (2002-2005, 2014-2023) for the development of traditional medicine refer to „medicine“, which relates to the prevention and treatment of patients. **The concept of „medicine“ with regard to non-conventional medicine in Bulgaria has been**

нотателство критериите за характеризиране на НМБВИЗ са два - невключване на изучаването им в учебните програми на висшите медицински училища и прилагането им с цел благоприятно да повлияват здравето (7). В глава 6 на ЗЗ (6) са посочени разрешените за прилагане у нас неконвенционални методи, които включват: използване на нелекарствени продукти от органичен и от минерален произход; използване на нетрадиционни физикални методи; хомеопатия; акупунктура и акупресура; ирисови, пулсови и аурикуларни методи на изследване; диетика и лечебно гладуване (чл.166, ал.1 от ЗЗ). ЗЗ забранява използването на неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве извън посочените (чл.166, ал.2 от ЗЗ). В ЗЗ е конкретизирано, че Министърът на здравеопазването контролира прилагането на неконвенционалните методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве (чл. 166., ал.1, от ЗЗ).

Право да практикуват разрешените от ЗЗ у нас неконвенционални методи, с изключение на хомеопатия, имат български граждани и граждани на държава-членка на Европейския съюз, другите държави от Европейското икономическо пространство и Швейцария, които са психически здрави, не са осъждани за престъпление от общ характер и отговарят на едно от следните условия: притежават образователно-квалификационна степен „магистър“ по професионални направления „Медицина“, „Дентална медицина“ или „Фармация“; притежават образователно-квалификационна степен „специалист“ или „бакалавър“ по професионално направление „Здравни грижи“; притежават диплома за завършено средно образование и свидетелство за успешно проведено обучение не по-малко от 4 семестра във висше медицинско училище, при условия и по ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването и министъра на образованието и науката (чл. 167, ал.1 от ЗЗ), (6). ЗЗ дава право на лица със средно образование да практикуват у нас разрешените от ЗЗ НМБВИЗ. В настоящия момент тези лица не отговарят на условието по чл. 167, ал.1, т.3 от ЗЗ за изисквано завършено образование във висше медицинско училище, поради необноравдането до този момент на наредбата по чл. 167, ал.1, т.3. Тези лица понастоящем упражняват неконвенционални методи незаконно у нас (8). Право да практикуват неконвенционалния метод хомеопатия у нас имат само магистри по „Медицина“ или „Дентална медицина“ (чл.167, ал.2 от ЗЗ), (6).

Лицата, които практикуват неконвенционални методи, са длъжни да се регистрират в регионалната здравна инспекция в областта, където практикуват (чл. 170, ал.1, от ЗЗ). ЗЗ забранява всички форми на реклама на неконвенционални методи, включително свързването им с дейности по профилактика, диагностика, лечение и рехабилитация (чл. 169 от ЗЗ), (6).

Като страна-членка на ЕС, България е интегрирала неконвенционалната медицина в доминиращата система по здравеопазване, като според степента на интеграция и класификацията на СЗО в тази област ние се отнасяме към страните с инклузивна система (5).

narrowed down to „non-conventional methods of beneficial impact on individual health (NMBIIH)“ (6). According to the Bulgarian legislation, the criteria for characterization of NMBIIH are two - non-inclusion of their study in the curricula of higher medical schools and their application in order to favorably affect the health (7). Chapter 6 of the Health Act (6) states the non-conventional methods authorized for application in Bulgaria, which include: the use of non-organic products of organic and mineral origin; use of non-traditional physical methods; homeopathy; acupuncture and acupressure; iris, pulse and auricular methods of investigation; dietary and curative fasting (Art. 166, para. 1 of the Health Act). The Health Act (HA) prohibits the use of non-conventional methods for the beneficial impact on individual health outside the specified ones (Art. 166, para. 2 of the Health Act). It is specified in the HA that the Minister of Health controls the application of the non-conventional methods for beneficial impact on individual health (Article 166, paragraph 1, of the HA).

The right to practice non-conventional methods, except for homeopathy, authorized by the Health Act in Bulgaria, have Bulgarian citizens and citizens of a Member-State of the European Union, the other countries of the European Economic Area and Switzerland, those persons who are mentally healthy, have not been convicted of a crime of common character and meet one of the following conditions: to have a Master's degree in the professional fields of Medicine, Dentistry or Pharmacy; to have a „professional“ or „bachelor“ degree in the „Health Care“ professional field; to have a diploma for completed secondary education and a certificate of successful education of not less than 4 semesters in a higher medical school, under conditions and by order, determined by an ordinance of the Minister of Health and the Minister of Education and Science (Article 167, 1 of the HA), (6). The HA entitles the persons with secondary education to practice in our country the permitted NMBIIH granted by the Act. At present, these persons do not meet the condition under Art. 167, para 1, item 3 of the HA for the required education in a Higher Medical School, due to the non-approval of the ordinance under Art. 167, para 1, item 3. These people are currently practicing non-conventional methods illegally in our country (8). Only masters in „Medicine“ or „Dental medicine“ (Article 167 (2) of the HA) have the right to practice the non-nconventional method of homeopathy in our country.

Persons practicing non-nconventional methods are required to register with the Regional Health Inspection (RHI) in the area where they practice (Article 170 (1) of the HA). **The Health Act prohibits all forms of advertising the non-conventional methods, including their connection to prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation activities** (Article 169 of the HA);

As a EU Member-State, Bulgaria has integrated non-conventional medicine into the dominant healthcare system, and according to the degree of integration and classification of the WHO in this area, we are treated as the countries with an inclusive system (5).

Проблеми в съвременното българско законодателство в областта на НМБВИЗ

След влизане в сила на Закона за здравето се установиха някои проблеми в правните уредби за регулиране на НМБВИЗ у нас, като по-съществените са:

1. В Глава 6 от Закона за здравето (ЗЗ) не са включени всички неконвенционални методи, които се упражняват у нас (8, 9).
2. В ЗЗ не е предвидено обучение по отделните неконвенционални методи, с което да се гарантира на пациентите високо ниво на безопасност и предпазване от евентуални рискове от прилагането на НМБВИЗ.
3. ЗЗ дава право инвазивен метод като «акупунктура», („метод, при който в определени точки от тялото на човека се забиват игли със специална форма и диаметър от 0,16 до 0,35 мм, с което се цели постигане на благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве“), (7) да се упражнява от: магистри по «медицина», «дентална медицина», «фармация»; специалисти и бакалаври със специалност от професионално направление «Здравни грижи»; и - от лица със средно образование. За упражняване на метода ЗЗ не изисква обучение. Буди недоумение фактът, че по ЗЗ **лица със средно образование** имат правото да прилагат инвазивния метод - акупунктура, при това без да са обучени по прилагане на метода. Как ще може да се гарантира, в случая, безопасността на пациентите, които ще решат да потърсят услуги за оказване на метода «акупунктура» от лица със средно образование?
4. Съществуват взаимноизключващи се клаузи в редакциите на действащите в момента у нас, в областта на НМБВИЗ, законодателни актове - Закон за здравето и Наредба № 7 на МЗ (6,7):

А. В чл. 169 на ЗЗ се „**забранява**...., включително свързването“ на НМБВИЗ „с **дейности по профилактика, диагностика, лечение и рехабилитация**“. Но в Наредба № 7 (7) е посочено, че разрешеният за прилагане у нас неконвенционален метод за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве - «хомеопатия» - е „методът, при който чрез индивидуално подбрани хомеопатични **лекарствени продукти** съгласно „принципа на подобие“ се цели стимулиране на естествените оздравителни сили на организма“ (7). Съгласно Закона за **лекарствените продукти в хуманната медицина** (10) „лекарствен продукт в хуманната медицина е: всяко вещество или комбинация от вещества, представени **като притежаващи свойства за лечение или профилактика на заболявания при хора**.....“ (чл. 3, ал. 1). На практика се получава, че нормативен акт - ЗЗ (6) забранява свързването на НДБВИЗ с дейности по профилактика и лечение, а поднормативен акт - Наредба №7 на МЗ (7), напротив, определя неконвенционалния метод „хомеопатия“, като метод, използващ **лекарствени продукти**, които притежават свойства за лечение и профилактика на заболявания!!!

Problems in the contemporary Bulgarian legislation in the field of NMBIIH

After the entry into force of the HA, some problems have been identified in the legal framework for the regulation of NMBIIH in Bulgaria, the more significant are:

1. Not all non-conventional methods that are practiced in Bulgaria (8, 9) are included in Chapter 6 of the HA.
2. No training is provided in the HA for individual non-conventional methods to ensure patients with a high level of safety and prevention of possible risks from the application of NMBIIH.
3. The HA employs an invasive method, such as „acupuncture“, („a method in which specific points in the body of a person are punched with special shapes and a diameter of 0.16 to 0.35 mm, with the aim of achieving favorable impact on individual health“), (7) be practiced by: masters in „Medicine“, „Dentistry“, „Pharmacy“; specialists and bachelors with specialty in the professional field „Healthcare“; and - persons with secondary education. For exercising the method the Health Act does not require training. It is astonishing that **the people with secondary education** have the right to apply the invasive method - acupuncture, without being trained in applying the method. How will it be possible to ensure, in this case, the safety of patients who will decide to seek services for the acupuncture method by persons with secondary education?
4. There are mutually exclusive clauses in the amendments to the current regulatory documents that are acting in Bulgaria in the field of NMBIIH – the Health Act and the Ordinance No. 7 of the Ministry of Health (6,7):

A. In Art. 169 of the Health Act “**it is prohibited ...including the connection**” of NMBIIH “**with activities in prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation**”. However, in Ordinance No. 7 (7) it is stated that the non-conventional method for a beneficial impact on the individual health - „homeopathy“ - is „the method by which, by means of individually selected homeopathic **medicinal products** according to the „principle of similarity“ aims at the stimulation of the body’s natural healing powers“ (7). Under the **Medicinal Products in Human Medicine Act** (10) „a medicinal product in human medicine is: any substance or combination of substances presented **as having properties for the treatment or prophylaxis of diseases in human beings** ... „(Article 3, paragraph 1). In practice, a normative document – the Health Act (6) prohibits the connection of NMBIIH with prophylactic and treatment activities, but a subordinate statute - Ordinance No. 7 of the Ministry of Health (7), on the contrary, defines the non-conventional method „homeopathy“ as a method using medicinal products that have properties for treatment and prophylaxis of diseases!!!

Б. В Наредба №7 (7) е посочено, че „Неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве са методите, **чисто изучаване не е включено в учебните програми на висшите медицински училища...**“. В Глава 6 от ЗЗ (6) са посочени разрешени за прилагане у нас НМБВИЗ - методът „акупунктура“ и методът „диетика“. Изучаването на метода „диететика“ е включено в **учебните програми на висшите медицински училища**. Този метод се изучава от лекарите, специализиращи по неклиничната специалност „Хранене и диететика“ (11). В медицинския стандарт „Физикална и рехабилитационна медицина“ е посочено, че „се извършва електроакупунктура с честота от 0 до 200 Hz с акумулаторно или нисковолатажно мрежово захранване“; с „необходим набор със стерилни игли“ (Наредба № 30 от 19.07.2004 г. на МЗ). Електропунктурата се извършва в същите биологично активни точки, в които се извършва и акупунктурата, но при електропунктурата се използва акумулаторно или нисковолатажно мрежово захранване. Този метод се изучава от лекари-специалисти по „**Физикална и рехабилитационна медицина**“ по програми на висши медицински училища!!!

В. В нормативния акт – ЗЗ, в чл. 170, ал.1, (6), е посочено, че „**лицата, които практикуват неконвенционални методи, се регистрират в регионалната здравна инспекция в областта, където практикуват**“. Обаче в Наредба № 7 на МЗ (7) е посочено, че „лицата, които притежават образователно-квалификационна степен „магистър“ по професионално направление „Медицина“ или „Дентална медицина“ и са регистрирали лечебно заведение или работят в лечебно заведение, могат да предписват хомеопатични лекарствени продукти **без регистрация по реда на чл. 170, ал. 1 от Закона за здравето!!!**

Наблюдават се противоположни твърдения по едни и същи казуси в публикуваните у нас два законодателни акта в областта на НМБВИЗ. Как тези противоречия могат да се обяснят от юридическа гледна точка? Възможно ли е паралелното съществуване на взаимноизключващи се текстове в едновременно действащи законодателни документи, касаещи един и същ проблем?

5. Експерти от РЗИ в страната не познават законодателството в областта на НМБВИЗ (9). В РЗИ се регистрират лица по забранени за упражняване в страната НМБВИЗ.
6. В страната се упражняват забранени НМБВИЗ (8) както от лекари, така и от лица без медицинско образование (8). В Интернет има множество сайтове, рекламиращи нетрадиционни методи за лечение и профилактика, които представляват потенциална заплаха за здравето на хората. Неконвенционални методи се предлагат у нас и от специалисти от трети страни, които нямат право да ги упражняват у нас - чл. 167, ал. 1 от ЗЗ. Защо контролните органи не се самосезират, като се базират на информация, публикувана в интернет (8). Или проверки от съответните служби ще се правят само при възникване на нежелани събития (12)?

В. In Ordinance No. 7 (7) it is stated that „Non-conventional methods for beneficial impact on the individual health are the methods **whose study is not included in the curricula of the higher medical schools ...**“ In Chapter 6 of the Health Act (6) are listed permitted NMBIИH - Acupuncture Method and Dietetic Methods Methodology. The study of the „dietetics“ method is **included in the curricula of the Higher Medical Schools**. This method is studied by doctors specializing in the non-clinical specialty „Nutrition and Dietetics“ (11), In the medical standard „Physical and Rehabilitation Medicine“ it is stated that „electroaccumulation is performed with frequency from 0 to 200 Hz with rechargeable or low voltage mains supply“, with „necessary set with sterile needles“ (Ordinance № 30 of 19.07.2004 of MoH). The electropuncture is carried out at the same biologically active points where acupuncture is performed, but the electric pump uses rechargeable or low voltage mains power. This method is studied by physicians and specialists in „**Physical and Rehabilitation Medicine**“ programs of higher medical schools!!!

С. In the normative standard – Health Act, in art. 170, par. 1, (6) it is states that „**persons who practice non-conventional methods are registered in the regional health inspection in the area where they practice**“. However, in Ordinance No. 7 of the MoH (7) it is stated that „persons holding a Master's degree in the medical field or dental medicine who have registered a medical establishment or work in a medical establishment may prescribe homeopathic medicinal products **without registration under the procedure of Art. 170, para. 1 of the Health Act!!!**

There are opposing statements about the same cases in the two legislative documents published in Bulgaria in the field of NMBIИH. How can these contradictions be explained legally? Is the parallel existence of mutually exclusive texts in concurrent legislative documents concerning the same problem possible?

5. Experts from RHIs in the country do not know the legislation in the field of NMBIИH (9). In the RHIs, persons are registered for NMBIИH, which are prohibited from practicing in the country.
6. Prohibited NMBIИH (8) are practiced in the country by both physicians and non-medical professionals (8). There are many websites on the Internet promoting non-traditional methods of treatment and prophylaxis that pose a potential threat to people's health. Non-conventional methods are offered in Bulgaria as well by specialists from third countries that have no right to practice them in our country - Art. 167, para. 1 of the Health Act. Why do not control authorities consider policy on exercising their own-initiative power, based on information published on the Internet (8)? Or inspections by the relevant services will only be made in the event of adverse events (12)?

Всяка страна решава как да интегрира неконвенционалната медицина в своята национална здравна система. В страни като Германия и Великобритания, след обучение в колежи, неконвенционални методи могат да се прилагат и от лица без медицинско образование. В други страни съществува монопол на лекарската професия (5, 13, 14).

Областта на неконвенционалната медицина у нас е разнородна – лекари, дентални лекари, фармацевти, бакалаври по професионално направление „Здравни грижи“; лица със средно образование, които упражняват разрешени и неразрешени от 33 неконвенционални методи (8).

Крайно време е у нас да започне да се говори, не за неконвенционални методи, повлияващи благоприятно здравето, а за – „неконвенционална медицина“. Методите на неконвенционалната медицина включват съответно използване на лекарствени продукти от органичен и неорганичен произход, които се прилагат с цел профилактика и лечение на заболяванията. Съгласно Наредба №4 (от 4 март 2009г. за условията и реда за отпускане на лекарствени продукти), (15) право „да предписват разрешени за употреба в страната лекарствени продукти и да издават рецепти...“ имат „лекари/лекари по дентална медицина, упражняващи медицинската професия“; фелдшери.....“. Т.е. след въвеждане на понятието „неконвенционална медицина“ у нас, логично е тя да се монополизира от лекарите/денталните лекари и лекарските асистенти, които да я упражняват след съответно обучение. По този начин ще се гарантира безопасността на гражданите, които ще избират неконвенционални медицински услуги пред конвенционалните.

На какво се дължат проблемите в областта на НМБ-ВИЗ? Непознаване на законодателството от гражданите, от практикуващите неконвенционални методи лица, от контролните органи или напротив - познаването му, но упражняване на слаб контрол? Гражданите не са длъжни да познават законите. В своята безнадеждност те са готови да се доверят на всеки самозванец. Днес в медийното пространство - телевизия, интернет, печатни медии, свободно се разпространява фалшива здравна информация. Необходима е дискусия не за противопоставянето на неконвенционалните и конвенционалните методи за лечение, а насочена срещу предоставянето на всякакви методи, които не са базирани на доказателства или не са позволени от закона. Хора без нужното образование и познания дават съвети и препоръки за профилактика и лечение на сериозни заболявания както от екрана, така и в интернет. Като се има предвид непрекъснато увеличаващия се брой на хората, които търсят здравна информация в интернет и факта, че трудно може да се контролира качеството на огромния поток от информация, съществува сериозна опасност за общественото здраве. Необходимо е образование и информиране на населението относно използването на достоверни източници за здравна информация. Трябва да се проучат тези онлайн доставчици на информация, които са движени от мотиви за приходи и представляват потенциална заплаха за здравето на хората (16). В тази връзка у нас трябва да се засили дейността на контролните органи.

Each country decides how to integrate non-conventional medicine into its national health system. In countries like Germany and the UK, after training in colleges, non-conventional methods can also be applied by people without medical education. In other countries there is a monopoly of the medical profession (5, 13, 14).

The field of non-conventional medicine in our country is diverse - doctors, dentists, pharmacists, bachelors in the professional field „Healthcare“; persons with secondary education who practice non-conventional methods authorized and not permitted by the HA (8).

It is high time for us to start talking, not for non-conventional methods that favor health, but for „non-conventional medicine“. Methods of non-conventional medicine include the use of medicinal products of organic and inorganic origin which are used for the purpose of prophylaxis and treatment of diseases. Pursuant to Ordinance No 4 (4 March 2009 on the terms and procedure for the prescription of medicinal products), (15) the right „to prescribe medicinal products authorized for use in the country and to prescribe prescriptions ...“ belongs to „doctors/doctors in dental medicine practicing the medical profession“; „paramedics“. I.e. after introducing the concept of „non-conventional medicine“ in our country, it is logical that it should be monopolized by the doctors/dental practitioners and the medical assistants to exercise it after receiving appropriate training. This will ensure the safety of citizens who will choose non-conventional medical services to conventional ones.

What causes the problems in the field of NMB/VIH? Not knowing the legislation by citizens, practitioners of non-conventional methods, control bodies or, on the contrary, knowledge of it, but exercising a weak control? Citizens are not required to know the laws. In their hopelessness they are ready to trust every intruder. Today in the media - television, the Internet, print media - is spreading fake health information. Discussion is required not to confront non-conventional and conventional methods of treatment, but is directed at the provision of any non-evidence-based or non-lawful methods. People without the necessary education and knowledge provide advice and recommendations for the prevention and treatment of serious illnesses both on the screen and on the Internet. Given the ever-increasing number of people searching for health information on the Internet and the fact that it is difficult to control the quality of the huge flow of information, there is a serious risk to public health. It is necessary to educate and inform the population about the use of reliable sources of health information. These online providers of information should be studied, who are driven by revenue motives and pose a potential threat to human health (16). In this respect, the activity of the control bodies should be strengthened in our country.

ИЗВОДИ

1. В България съществува правна уредба относно НМБ-ВИЗ, която не се познава както от медицински експерти и специалисти, така и от гражданите.
2. В българската правната уредба в областта на НМБВИЗ съществуват проблеми.
3. Трябва да се засили дейността на контролните органи в областта на НМБВИЗ у нас.
4. Необходимо е в интерес на безопасността на пациентите, ползващи неконвенционални здравни услуги у нас, Министерството на здравеопазването да пристъпи към създаване на работна група, която да изготви Проект за изменение и допълнение на Глава 6 от ЗЗ и на поднормативните ѝ актове.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Георгиев М. Традиционната медицина в предметната област на етнологията // Етнографски проблеми на народната култура. Т.4, 1996, с. 9-30.
Georgiev M. Traditional medicine in the subject of ethnology // Ethnographic problems of folk culture. vol. 4, 1996, p.9-30.
2. WHO Traditional Medicine Strategy (2002-2005) http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf
3. Янева-Балабанска, И. Неконвенционални методи за диагностика и лечение в България. "Илинда-Евтимов ЕООД", С., 2006, 264 стр. ISBN -10:954-711-083-7, ISBN -13: 978-954-711-083-0
Yaneva-Balabanska, I. Non-conventional methods of diagnosis and treatment in Bulgaria. „Ilinde-Evtimov EOOD“, S., 2006, 264 ISBN-10: 954-711-083-7, ISBN-13: 978-954-711-083-0
4. Council of Europe. Legislation and administrative regulations on the use by licensed health service personnel of non-conventional methods of diagnosis and treatment of illness, Strasbourg, 1984
5. Янева-Балабанска, И. Интегриране на неконвенционалните методи в медицината в националните здравни системи – мястото на България, Българско списание за обществено здраве, 2010, том II, кн.1, 49-55.
Yaneva-Balabanska, I. Integration of Non-conventional Methods in Medicine in National Health Systems - Bulgaria, Bulgarian Journal of Public Health, 2010, volume II, book 1, 49-55.
6. Закон за здравето, ДВ, бр.70 от 10 август 2004г.
Health Act, SG, No. 70 of 10 August 2004
7. Наредба №7 от 01.03.2005 г. за изискванията към дейността на лицата, които упражняват неконвенционални методи за благоприятно въздействие върху индивидуалното здраве, обн. ДВбр.22 от 15.03.2005 г.
Ordinance No. 7 of 01.03.2005 on the requirements to the activity of persons exercising non-conventional methods for promoting the individual health, promulgated in the SG, No. 22 of 15.03.2005
8. Янева-Балабанска, И. Неконвенционални медицински методи, упражнявани в България, в нарушение на Закона за здравето. Българско списание за обществено здраве, 2012, кн.2, том 4, 17-29.
Yaneva-Balabanska, I. Non-conventional medical methods, practiced in Bulgaria, in violation of the Health Act. Bulgarian Journal of Public Health, 2012, book 2, vol. 4, 17-29.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Илияна Янева
Национален център по обществено здраве и анализи
гр.София, бул.“Акад. Иван Гешов“ №15,
e-mail: i.yaneva@ncpha.government.bg

CONCLUSIONS

1. There is a legal framework in Bulgaria for NMBIИH, which is not known by medical experts and specialists, as well as by citizens.
2. There are problems in the Bulgarian legal framework in the field of NMBIИH.
3. The activity of the control bodies in the field of NMBIИH in our country should be strengthened.
4. It is necessary in the interest of the safety of patients, using non-conventional health services in our country, that the MoH should proceed with the establishment of a working group to prepare a Draft Amendment to Chapter 6 of the Health Act and its subordinate statutes.

9. Янева-Балабанска, И. Съвременно състояние на неконвенционалните методи в медицината у нас. Българско списание за обществено здраве, 2011, кн.1-2, 73-93. Yaneva-Balabanska, I. Contemporary state of non-conventional methods in medicine in our country. Bulgarian Journal of Public Health, 2011, vol. 1-2, 73-93.
10. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (Обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 13.04.2007 г.).
Medicinal Products in Human Medicine Act (Promulgated in the State Gazette, issue 31 of 13.04.2007, in force since 13.04.2007).
11. Наредба №1 за придобиване на специалност в системата на здравеопазването, Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 7 от 27.01.2015 г.
Ordinance No. 1 on the acquisition of a specialty in the healthcare system, Issued by the Minister of Health, promulgated, State Gazette, no. 7 of 27.01.2015.
12. <https://duma.bg/godina-zatvor-poluchi-yasnovodka-n77498?go=news&p=list&categoryId=3>
13. Янева-Балабанска, И. Аспекти на неконвенционалната медицина, Социална медицина, 2007, 1, 14-18, ISSN 1310-1757.
Yaneva-Balabanska, I. Aspects of Nonconventional Medicine, Social Medicine, 2007, 1, 14-18, ISSN 1310-1757.
14. Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/ Alternative Medicine: A Worldwide Review -2001
15. Наредба №4 от 4 март 2009г за условия и ред за отпускане на лекарствени продукти, Обн. ДВ. бр.21 от 20 Март 2009 г.
Ordinance № 4 of 4 March 2009 on the terms and procedure for the prescription of medicinal products, Prom. SG. No. 21 of March 20, 2009.
16. Каранешева, Т. Потенциалът на интернет като канал за здравна комуникация, Социална медицина, 2016, кн.1:30-33.
Karanesheva, T. The Potential of the Internet as a Channel for Health Communication, Social Medicine, 2016, vol. 1: pp 30-33.

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Iliana Yaneva
National Center of Public Health and Analyses (NCPHA)
Sofia, Acad. Ivan Geshov „№15, PC 1431,
e-mail: i.yaneva@ncpha.government.bg

ЗАХАРИ, ХРАНИ И ЗДРАВЕ

Десислава Гюрова

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Настоящата статия има за цел да представи съвременна класификация на захарите, със съответната специфична терминология, наред с илюстрация на примери за регулиране приема на захари, включително здравни ефекти и последици; препоръки и политики. Представени са и основните хранителни захари (моно- и дизахаридни въглехидрати) и техните източници, ползи и вреди при консумация.

Ключови думи: захари, храна, политики

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарта е прост въглехидрат, който осигурява калории, които организмът използва като енергия. Приемът на прекалено много добавена захар, може да доведе до здравословни проблеми: зъбен кариес, затлъстяване, диабет тип 2, сърдечни заболявания, високи нива на триглицериди, повишени нива на липопротеини с ниска плътност (LDL, или „лош холестерол“) и понижени нива на липопротеини с висока плътност (HDL, или „добър холестерол“).

При закупуването на храна е важно да се чете етикетът с хранителните факти. Етикетването може да бъде объркващо. Един грам захар ни предоставя 4 калории, а 4 грама се равняват на 1 чаена лъжичка захар. Така че, ако етикетът показва 40 грама захар на порция, тогава консумираме 160 калории или 10 чаени лъжички захар на порция.

1. ДЕФИНИРАНЕ НА ЗАХАРИТЕ

Законодателството на Европейския съюз (1) определя захарите като „всички монозахариди и дизахариди, съдържащи се в храната, изключвайки полиолите“, докато храните без добавени захари, се определят като „храна без добавени монозахариди или дизахариди, или без добавки, съдържащи монозахариди или дизахариди, използвани за подсладяване“ (2, 3).

Европейският орган за безопасност на храните (ЕОБХ), в своето научно становище относно референтните стойности на хранителните стойности за въглехидратите и влакнините (4), отнася към **добавените захари** захарозата, фруктозата, глюкозата, нишестените хидролизати (глюкозен сироп, високофруктозен сироп) и други изолирани захарни препарати, използвани като такива или добавени по време на приготвянето и производството на храна (с изключение на добавените захари, присъстващи в неподсладен плодов сок или мед), както и общите захари като сума от добавените захари и ендогенните захари, съ-

SUGARS, FOOD AND HEALTH

Desislava Gyurova

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

The current paper aims to present a modern classification of sugars, with an appropriate specific terminology, along with illustrations of examples of regulating the intake of sugars, including health effects and consequences; recommendations and policies. The main food sugars (mono- and disaccharide carbohydrates) and their sources, benefits and disadvantages at consumption are also presented.

Key words: sugars, food, politics

INTRODUCTION

Sugar is a simple carbohydrate that provides calories that the body uses as energy. Taking too much sugar can cause health problems: dental caries, obesity, type 2 diabetes, heart disease, high triglyceride levels, elevated levels of low density lipoprotein (LDL or bad cholesterol), and decreased levels of high density lipoprotein (HDL, or „good cholesterol“).

When buying food, it is important to read the nutrition label. Labeling can be confusing. One gram of sugar gives us 4 calories and 4 grams is equivalent to 1 teaspoon of sugar. So if the label shows 40 grams of sugar per serving, then we consume 160 calories or 10 teaspoons of sugar per serving.

1. DEFINITION OF SUGARS

EU legislation [1] defines sugars as „all monosaccharides and disaccharides contained in the foods, excluding polyols“, whereas foods without added sugars are defined as „food without added monosaccharides or disaccharides, or without additives containing monosaccharides or disaccharides, used for sweetening“ (2, 3).

The European Food Safety Authority (EFSA), in its scientific opinion on the dietary reference values for carbohydrates and fibers (4), refers to **added sugars** sucrose, fructose, glucose, starch hydrolysates (glucose syrup, high fructose syrup) and other isolated sugar preparations used as such or added during the preparation and production of foodstuffs (with the exception of added sugars present in unsweetened fruit juice or honey) and total sugars as an amount of added sugars and endogenous sugars contained in fruits, vegetables, cereals, as well as lactose in milk products. A similar definition of **added sugars** is provided by the US Institute of Medicine (5).

държащи се в плодовете, зеленчуците, зърнените храни, както и лактозата в млечните продукти. Подобна дефиниция за **добавените захари** предоставя и Медицинският институт на САЩ (5).

Според Световната здравна организация (СЗО) (6) терминът „захари“ включва: „присъщи захари“, които са част от структурата на цели плодове и зеленчуци; захари, присъстващи естествено в млякото (лактоза и галактоза); и „свободни захари“, които са „монозахариди и дизахариди, прибавени към храни и напитки от производителя; готвача или потребителя; и захари, естествено присъстващи в меда, сиропите, плодовите сокове и концентрати от плодови сокове. Основната разлика между дефинициите на ЕОБХ и СЗО е, че според СЗО „свободните захари“ включват не само всички захари, добавени към храните по време на производството или от потребителя, но и тези, присъстващи в плодови сокове или сиропи и мед.

В САЩ, Агенцията по храните и лекарствата (7) посочва, че дефиницията за добавени захари включва: захари, които се добавят по време на преработката на храни, или се опаковат като такива и съдържат захари (свободни, моно- и дизахариди), захари от сиропи и мед, както и захари от концентрирани плодови или зеленчукови сокове, които превишават очакваното от същия обем 100% плодови или зеленчукови сок от същия вид. Дефиницията изключва плодови или зеленчукови сок, концентриран от 100% плодови сок, който се продава на потребителите (например замразен 100% концентрат от плодови сок), както и някои захари, открити в плодови и зеленчукови сокове, желета, конфитюри, консерви и плодове.

В контекста на гореизложеното, термините: **захари, добавени захари, общи захари, присъщи захари и свободни захари** се позовават на дефинициите, дадени по-горе, докато терминът „захар“ се отнася изключително за захароза.

В законодателството на ЕС (1) терминът „въглехидрати“ означава „всеки въглехидрат, който се метаболизира от човешкия организъм, включително захарите и полиолите“. Таблица 1 илюстрира разделението на въглехидратите според степента им на полимеризация:

Таблица 1. Основни хранителни въглехидрати (8).

Клас	Степен на полимеризация	Подгрупа	Примери
Захари	1	Монозахариди	Глюкоза, фруктоза, галактоза
	2	Дизахариди	Захароза, лактоза, малтоза
Полиоли	1		Еритритол, ксилитол, манитол, сорбитол
	2		Лактитол, изомалт, малтитол
Олигозахариди	3-9	Малто-олигозахариди	Малтодекстрини
		Неусвоими олигозахариди	Рафиноза, стахиоза, фруктоолигозахариди, вербаскоза
Полизахариди	> 9	Нишестета	Амилоза, амилопектин, модифицирани нишестета
		Ненишестени полизахариди	Целулоза, хемицелулоза, пектини, хидроколоиди (гуми)

According to the World Health Organization (WHO) (6), the term „sugars“ includes: „inherent sugars“, which are part of the whole fruit and vegetables structure; sugars naturally present in milk (lactose and galactose); and „free sugars“ which are „monosaccharides and disaccharides added to food and beverages from the manufacturer; chef or user; and sugars naturally present in honey, syrups, fruit juices and fruit juice concentrates. The main difference between the definitions of EFSA and the WHO is that, according to the WHO, „free sugars“ include not only all sugars added to foods during production or by the consumer but also those present in fruit juices or syrups and honey.

The US Food and Drug Administration (FDA) (7) states that the definition of added sugars includes: sugars added during food processing or packed as such and containing sugars (free, mono- and disaccharides), sugars of syrups and honey, as well as sugars from concentrated fruit or vegetable juices that exceed the expected 100% fruit or vegetable juice of the same type. The definition excludes fruit or vegetable juice concentrated from 100% fruit juice sold to consumers (for example, a frozen 100% fruit juice concentrate) as well as some sugars found in fruit and vegetable juices, jellies, jams, cans and fruits.

In the context of the above, the terms: **sugars, added sugars, common sugars, inherent sugars and free sugars** refer to the definitions given above, while the term „sugar“ refers exclusively to sucrose.

In EU legislation (1), the term “carbohydrates” means “any carbohydrate that is metabolised by the human body, including sugars and polyols”. Table 1 illustrates the separation of carbohydrates according to their degree of polymerization:

Table 1. Main dietary carbohydrates [8].

Class	Degree of polymerisation	Sub-group	Examples
Sugars	1	Monosaccharides	Glucose, fructose, galactose
	2	Disaccharides	Sucrose, lactose, maltose
Polyols	1		Erythritol, xylitol, mannitol, sorbitol
	2		Lactitol, isomalt, maltitol
Oligosaccharides	3-9	Malto - oligosaccharides	Maltodextrins
		Non – digestible oligosaccharides	Raffinose, stachyose, fructooligosaccharides, verbascose
Polysaccharides	> 9	Starches	Amylose, amylopectin, modified starches
		Non – starch polysaccharides	Cellulose, hemicellulose, pectins, hydrocoloids (gums)

2. ИЗТОЧНИЦИ НА ЗАХАРИ

Обичайните монозахариди включват глюкоза, фруктоза и галактоза, докато основните хранителни дизахариди са захароза (състояща се от глюкоза и фруктоза) и лактоза (състояща се от глюкоза и галактоза). Източниците, по-специално плодовете, зеленчуците и растенията, където повечето моно- и дизахариди се съдържат, са описани в Таблица 2. Освен това захарите се добавят към храни, за да придадат сладък вкус в процесите по време на готвене, в преработените храни и напитки и други.

Таблица 2. Основни хранителни захари (моно- и дизахаридни въглехидрати) и техните източници (9, 10).

Захари	Хранителни източници и метаболизъм
Захароза	Преобладаващият дизахарид, захарозата, присъства в големи количества в захарната тръстика и захарното цвекло, както и в много зеленчуци, корени и плодове. Основните източници на храна включват, освен използването на маса и готвенето, разнообразие от преработени храни и напитки, подсладени със захар, напр. безалкохолни напитки и сокове, спортни и енергийни напитки, както и сладкарски изделия, сладки и солени закуски, сладки пасти и конфитюри, млечни продукти и сладолед. В организма захарозата се метаболизира в глюкоза и фруктоза.
Лактоза	Друг основен дизахарид, естествено съдържащ се в млякото и млечните продукти. В организма лактозата се хидролизира в галактоза и глюкоза.
Малтоза / трехалоза	Малтозата (съставена от 2 молекули глюкоза) е най-малко разпространената от трите основни дизахариди и се открива в природата в малки количества (например в ечемик, пшеница, покълващо зърно). Основните хранителни източници включват бира, зърнени храни, варени сладки картофи, тестени изделия и подсладени обработени продукти. Трехалозата се състои от две глюкозни молекули, като разликата с малтозата е в конфигурацията на химичната връзка между молекулите на глюкозата. Намира се в дрождени продукти, гъби и ракообразни.
Глюкоза Фруктоза Галактоза	Тези монозахариди се срещат естествено в малки количества в плодове, зеленчуци и растителни сокове. Други хранителните източници включват мед и сиропи. Свободната галактоза се среща рядко в храните, с изключение на ферментирали млека и млека, хидролизирани с лактаза.

* Добавянето на захари не е разрешено в плодови сокове, плодов сок от концентрат, концентриран плодов сок, воден екстракт от плодов сок и дехидратирани/прахообразни плодови сокове и е разрешен само за плодови нектари при специфични изисквания (11).

2. SUGAR SOURCES

Typical monosaccharides include glucose, fructose, and galactose, while the main nutritional disaccharides are sucrose (consisting of glucose and fructose) and lactose (consisting of glucose and galactose). Sources, especially fruits, vegetables, and plants, where most mono- and disaccharides are contained, are listed in Table 2. In addition, sugars are added to foods to give a sweet taste to the cooking process in processed foods and drinks and more.

Table 2. Main dietary sugars (mono- and disaccharide carbohydrates) and their sources [9, 10].

Sugars	Dietary sources and metabolism
sucrose	The predominant disaccharide, sucrose is naturally present in large quantities in sugar cane and sugar beet, as well as in many vegetables, roots and fruits. Major dietary sources include, apart from table-top use and cooking, a variety of processed foods and beverages sweetened with sugar, e.g. soft drinks and juices, sports and energy drinks as well as confectionary products, sweet and savoury snacks, sweet spreads and jams, dairy products and ice-cream. In the body, sucrose is metabolised into glucose and fructose.
lactose	Another major disaccharide, predominantly found naturally in milk and dairy products. In the body, lactose is hydrolysed into galactose and glucose.
Maltose/ Trehalose	Maltose, (made up from 2 molecules of glucose) is the least common of the three major disaccharides, and is found in nature in small amounts (e.g. in barley, wheat, germinating grain). Major dietary sources include beer, cereals, cooked sweet potatoes, pasta and sweetened processed products. Trehalose is also made from two glucose molecules; the difference with maltose lies in the configuration of the chemical bond between the glucose molecules. It is found in yeast products, mushrooms and crustaceans.
Glucose Fructose Galactose	These monosaccharides occur naturally in small amounts in fruits, vegetables and plant juices. Apart from the consumption of the above, dietary sources include honey and syrups. Free galactose is rare in foods, except in fermented and lactase-hydrolysed milks.

* The addition of sugars is not authorised in fruit juices, fruit juice from concentrate, concentrated fruit juice, water extracted fruit juice, and dehydrated/powdered fruit juice, but is only allowed in fruit nectars under specific requirements [11].

3. ЕТИКЕТИРАНЕ НА ЗАХАРИТЕ

Регламент (ЕС) № 1169/2011 (1) относно информацията за храните за потребителите изисква задължително обявяване на хранителните стойности на захарите като част от въглехидратите (количеството се изразява като g на 100 g продукт в предварително опаковани храни). За целите на етикетирания референтният прием на захари за индивид на средна възраст (с дневна енергийна потребност 8400 kJ/2000 kcal) е 90 g/ден. Освен това, в същия Регламент се посочва, че коефициентът за преобразуване на енергията от въглехидрати (включително и захарите) се равнява на 4 kcal/g.

Съгласно Регламент (ЕС) 1924/2006 (12), касаещ здравните и хранителни претенции за храни, са разрешени следните хранителни претенции, свързани със захарите:

- Претенции „**без захар**“ могат да се предявяват само, когато продуктът не съдържа повече от 0,5 g захар на 100 g или 100 ml;
- Претенции „**без добавени захари**“ могат да се предявяват само, когато продуктът не съдържа добавени моно- или дизахариди или каквито и да било други храни, използвани заради подслаждащите им свойства. Ако в храната присъстват натурални захари, на етикета трябва да се появи следната индикация: „**Съдържа естествено съдържащи се захари**“;
- Претенции за „**ниско съдържание на захар**“ могат да се правят само, когато продуктът не съдържа повече от 5 g захар на 100 g за храни с плътна консистенция, или 2,5 g захар на 100 ml за течности.

3. LABELING OF SUGARS

Regulation (EU) No 1169/2011 (1) on consumer information about foods requires the mandatory nutrition declaration of sugars as part of carbohydrates (expressed as g per 100 g of product in prepacked foods). For reference purposes, the reference intake of sugars for an average age (with a daily energy requirement of 8400 kJ/2000 kcal) is 90 g/day. In addition, the same Regulation states that the conversion factor for energy from carbohydrates (including sugars) is equal to 4 kcal/g.

According to Regulation (EC) 1924/2006 (12) on health and nutrition claims for foods, the following nutritional claims related to sugars are permitted:

- „**Sugar-free**“ claims can only be claimed when the product contains no more than 0.5 g of sugar per 100 g or 100 ml;
- „**No added sugars**“ claims can only be made when the product does not contain added mono- or disaccharides or any other food used for their sweetening properties. If natural sugars are present in the food, the following indication should appear on the label: „**Contains naturally occurring sugars**“;
- „**Low-sugar**“ claims can only be made when the product contains no more than 5 g of sugar per 100 g for foods with a thick consistency or 2.5 g of sugar per 100 ml for liquids.

4. ПРИЕМ НА ЗАХАРИ: ЕФЕКТИ ВЪРХУ ЗДРАВЕТО

Няколко международни институции наскоро проучиха потенциалното въздействие на консумацията на захари върху здравето, като се фокусираха главно върху ефектите спрямо телесното тегло, захарен диабет тип 2, сърдечносъдови параметри, като кръвна захар, кръвно налягане, липиди, холестерол и дентално здраве. Консумацията на подсладени със захар напитки (ПЗН) е висока в много части на света и се счита, че значително увеличава нивото на захарен прием (13, 14, 15). Голяма част от доказателствата, представени в това резюме, включват използването на подсладени със захар напитки (ПЗН).

Проучванията, свързани с прием на добавени захари и инсулинова резистентност, както и със захарен диабет при деца, са неубедителни. Към днешна дата добавените захари, изглежда имат връзка с инсулиновата резистентност, най-вече при деца с наднормено тегло, но това откритие не е доказано при деца с нормално тегло (16). По-високата консумация на добавени захари, особено на подсладени със захар напитки, увеличава риска от диабет тип 2 при възрастни, но тази връзка не е изцяло доказано обвързана с телесното тегло (17).

5. ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН ПРИЕМ НА ЗАХАРИ

Виждайки потенциалните последици за здравето от консумацията на захари, основните организации, свързани с храненето и здравето на населението, издадоха препоръки за ограничаване на приема на захарите, така и в съдържащите захар храни и напитки (Таблица 3). Повечето препоръки се отнасят до добавяне или прием на свободни захари и са насочени специално към богати на захар продукти, като подсладени със захар напитки (ПЗН). Някои препоръки определят горна граница на дневен (калориен) прием на (добавени/свободни) захари - 10%, а понякога и 5% от общия дневен енергиен прием.

Таблица 3. Препоръки за прием на захари, предложени от организации, свързани с храните и здравето.

EFSA 2010a (4)	Наличните доказателства не са достатъчни, за да се определи горна граница за прием на добавени захари. Въпреки това, трябва да се имат предвид доказателства за въздействие върху увеличаване на телесната маса, кариес и прием на микроелементи.
WHO 2015 (6)	Намаляване на приема на свободни захари през целия живот (силна препоръка); За възрастни и деца намаляване на приема на свободни захари до по-малко от 10% от общия прием на енергия (силна препоръка); Предложение за по-нататъшно намаляване до по-малко от 5% от общия енергиен прием (условна препоръка).
SACN 2015 (9)	Препоръчва се средният прием на свободни захари да не надвишава 5% от общата хранителна енергия за възрастови групи от 2 години нагоре; Препоръчва се консумацията на подсладени със захар напитки да бъде сведена до минимум при деца и възрастни.
EU Countries JRC 2018 (18)	Препоръките за хранене, касаещи хранителни продукти от няколко страни от ЕС, препоръчват по-малко от 10% от дневния прием на енергия да идва от захар. Всички те посочват ограничаване консумацията на захар от храни и напитки; няколко препоръчват да се предпочитат алтернативи с ниско съдържание на захар или без захар

4. SUGAR INTAKE: HEALTH EFFECTS

Several international institutions have recently explored the potential impact of sugar consumption on health focusing mainly on effects on body weight, type 2 diabetes, cardiovascular parameters such as blood sugar, blood pressure, lipids, cholesterol and dental health. Consumption of sugar-sweetened beverages (SSBs) is high in many parts of the world and is thought to significantly increase the level of sugar intake (13, 14, 15). Much of the evidence presented in this summary includes the use of sugar-sweetened beverages (SSBs).

Studies related to the addition of added sugars and insulin resistance, as well as diabetes mellitus in children, are inconclusive. To date, added sugars appear to be related to insulin resistance, especially in overweight children, but this finding has not been demonstrated in children of normal weight (16). Higher consumption of added sugars, especially sugar sweetened drinks, increases the risk of type 2 diabetes in adults, but this relationship is not fully proven to be related to body weight (17).

5. RECOMMENDED SUGAR INTAKE

In view of the potential health effects of the consumption of sugars, the main nutrition and public health organizations issued recommendations for limiting the intake of sugars and sugar-containing foods and beverages (Table 3). Most recommendations refer to the addition or intake of free sugars and are specifically targeted at sugar-rich products such as sugar-sweetened beverages (SSBs). Some recommendations set an upper limit of daily (calorie) intake of (added/free) sugars - 10% and sometimes 5% of the total daily intake.

Table 3. Dietary recommendations for sugars intake as described by food- and health-related organisations.

EFSA 2010a (4)	Available evidence not sufficient to set an upper limit for intake of added sugars. Nevertheless, evidence of effects on weight gain, dental caries and micronutrient intake should be considered when establishing nutrient goals for populations, recommendations for individuals and food-based dietary guidelines.
WHO 2015 (6)	Reduce intake of free sugars throughout life (strong recommendation). For adults and children, reduce intake of free sugars to less than 10% of total energy intake (strong recommendation). Suggestion for further reduction to less than 5% of total energy intake (conditional recommendation).
SACN 2015 (9)	It is recommended that the average population intake of free sugars should not exceed 5% of total dietary energy for age groups from 2 years upwards; It is recommended that the consumption of sugars-sweetened beverages should be minimised in children and adults.
EU Countries JRC 2018 (18)	Food based dietary guidelines from several EU countries recommend less than 10% of daily energy intake should come from sugar. All guidelines recommend limiting sugar consumption from foods and beverages; several recommend to prefer low-sugar or sugar-free alternatives.

6. ПРИЕМ НА ЗАХАРИ

В ЕС, ЕОБХ докладва (4) компилирани данни за приема на въглехидрати, извлечени от националните хранителни проучвания за потреблението на храни, проведени от 1994 г. досега, както и от данните в доклада на Европейска мрежа за изследване на жилищното настаняване от 2009 г. (19). Поради различията в методологията, използвана за оценка на отделните количества и различните анализирани времеви точки, ЕОБХ отбелязва, че качеството и количеството на данните варират, което прави трудно сравняването.

В набора от данни, съставен от ЕОБХ, повечето страни не са докладвали за прием на моно- или дизахариди поотделно. В малко страни средният прием на моно- и дизахариди варира от 23 до 36% при деца и юноши и от 17 до 26% при възрастни. Освен това, в някои страни е отчетен среден прием на захароза, който при възрастни варира между 6 и 14%.

Както е описано в таблица 3, високият прием на добавени захари може да бъде рисков фактор за лошо здраве, особено в случай на прием на подсладени напитки със захар (20, 21).

7. ПРИЛАГАНИ ПОЛИТИКИ, НАСОЧЕНИ КЪМ ПРИЕМА НА ЗАХАРИ

Целта на този параграф е да представи примери за политики, които вече са въведени за справяне със свръхпотреблението на захари. Повечето от тях могат да бъдат категоризирани като цяло в политики, които имат за цел да предоставят информация, да направят „здравословния“ вариант реален или да осигурят финансови (възпиращи) средства за консумацията на захар.

Правителствата по света са приели различни мерки за намаляване на потреблението на захар, от въвеждането на „захарни данъци“ до доброволни действия, включващи сътрудничество със съответните заинтересовани страни, напр. обещания за доброволно реформулиране на храните.

6. SUGAR INTAKE

In the EU, the EFSA reported (4). compiled data on the intake of carbohydrates derived from national food consumption surveys conducted since 1994, as well as from the 2009 European Nutrition and Health Report (19). Due to the differences in the methodology used to assess the individual quantities and the different time points analyzed, the EFSA notes that the quality and quantity of the data vary, making it difficult to compare.

In the EFSA dataset, most countries have not reported mono- or disaccharides intake separately. In fewer countries, the average intake of mono- and disaccharides varies from 23 to 36% in children and adolescents and from 17 to 26% in adults. In addition, in some countries, an average sucrose intake has been reported, ranging between 6 and 14% in adults.

As described in Table 3, high intake of added sugars may be a risk factor for poor health, especially in the case of sugar sweetened beverages (20, 21).

7. POLICIES APPLICABLE FOR THE INTAKE OF SUGARS

The purpose of this paragraph is to provide examples of policies already implemented to tackle over-consumption of sugars. Most of these can be categorized as a whole in policies that aim to provide information, make the „healthy“ option real, or provide financial (restricting) means of consuming sugar.

Governments around the world have adopted various measures to reduce sugar consumption, from the introduction of „sugar taxes“ to voluntary actions involving cooperation with relevant stakeholders, e.g. promises of voluntary reformulation of food.

7.1. ПРИМЕРИ ЗА ПРИЛАГАНИ ПОЛИТИКИ ЗА СПРАВЯНЕ С ПРИЕМА НА ЗАХАРИ

ЕС (22, 23):

ОГРАНИЧАВАНЕ ИЛИ ЕЛИМИНАЦИЯ НА ИЗБОРА. ПОЛИТИКА ЗА УЧИЛИЩНИТЕ ХРАНИ

Различните европейски политики за училищните храни включват доброволни или задължителни стандарти, които ограничават или забраняват предоставянето на храни или напитки с високо съдържание на захари в училищни ресторанти и столове. Някои училищни хранителни политики определят горни граници обикновено $\leq 10\%$ за общата дневна енергия от захарите. Сред установените критерии за продуктите, които ще се разпространяват в училищата, е, че те не трябва да съдържат добавени захари. Продукти, съдържащи ограничени количества захари, могат да бъдат разрешени, ако са разрешени от съответните национални органи за здравеопазване/хранене (24).

САЩ (25, 26):

Актът „Здравя деца без глад“ поставя стандарти за националните училищни програми за обяд и закуска, които включват ограничения по отношение на добавените захари в храни и напитки. Например стандартите за интензивна закуска ограничават съдържанието на захар в закуски или в основните ястия до максимум 35% от теглото.

7.2. ВКЛЮЧВАНЕ ИЛИ РЪКОВОДСТВОТО ЗА ИЗБОР ЧРЕЗ ПРОМЯНА. РЕФОРМУЛИРАНЕ НА ХРАНИТЕ.

Рамката на ЕС за национални инициативи за избрани хранителни вещества (27) има за цел да допринесе за постигане на нива на прием на населението и хранителни модели, препоръчани от националните органи, EFSA и СЗО.

Предложена референтна стойност е намаляването на минимум 10% от добавените захари в хранителните продукти до 2020 г., в сравнение с нивата от 2015 г., или преминаване към „най-добро ниво в клас продукти“, т.е. най-ниските нива, идентифицирани в продукти от същата категория в ЕС (28).

8. ДОБАВЕНА ЗАХАР И ХРАНИТЕЛНО-ВКУСОВА ПРОМИШЛЕННОСТ

Последните промени в начина на живот на повечето европейски граждани, по-специално намаляването на физическата активност и промяната на хранителните навици, имат важно въздействие върху настоящата епидемия от затлъстяване и диабет тип 2. Освен това, храните вече са по-лесно достъпни, по-силно се предлагат на пазара, популяризират се и се рекламират по-силно от всякога (29).

Тъй като някои категории храни, като например подсладените със захар напитки, представляват значителен източник на добавена захар, хранително-вкусовата промишленост играе ключова роля в осигуряването и поддържането на по-здравословна околна среда в Европа, като гарантира хранителния избор на потребителите и намалява приема на добавена захар за общото население.

7.1. EXAMPLES OF APPLICATION POLICIES TO TACKLE SUGAR INTAKE:

EU (22, 23):

LIMITATION OR ELIMINATION OF SELECTION. SCHOOL FOOD POLICY

Different European school food policies include voluntary or mandatory standards that restrict or prohibit the provision of high-sugar foods or drinks in school restaurants and canteens. Some school food policies set upper limits usually $\leq 10\%$ for total daily energy from sugars. Among the criteria set for the products to be distributed in schools is that they should not contain added sugars. Products containing limited quantities of sugars may be authorized if authorized by the relevant national health/nutrition authorities (24).

USA (25, 26):

The Healthy, Hunger-Free Kids Act of 2010 sets standards for National School Programs for lunch and snack, which include restrictions on added sugars in foods and beverages. For example, intensive breakfast standards limit the sugar content of snacks or main meals to a maximum of 35% by weight.

7.2. INCLUSION OR USER CHOICE THROUGH CHANGE. REFORMULATION OF FOODS

The EU Framework for National Initiatives for Selected Nutrients (27) aims to contribute to reaching levels of population intake and dietary patterns recommended by national authorities, EFSA and WHO.

The proposed reference value is the reduction of at least 10% of added sugars in food products by 2020 compared to 2015 levels, or the shift to „best level in the product class“, i.e. the lowest levels identified in products of the same category in the EU (28).

8. ADDED SUGAR AND FOOD INDUSTRY

Recent changes in the lifestyle of most European citizens, in particular reducing physical activity and changing eating habits, have an important impact on the current outbreak of obesity and type 2 diabetes. Furthermore, foods are now easier to access, stronger are marketed, promoted and advertised more strongly than ever before (29).

Since certain categories of foods, such as sugar-sweetened beverages, represent a significant source of added sugar, the food industry plays a key role in ensuring and maintaining a healthier environment in Europe, ensuring food choice for consumers and reducing intake added sugar for the general population.

Ключово изискване за предотвратяване на инвалидизиращи усложнения при хора с диабет е поддържането на добър контрол на кръвната захар (гликемия), кръвното налягане и холестерола. Това зависи в голяма степен от избора на по-здравословни храни и познаването състава на храните, включително въглехидрати, сол и мазнини. Етикетирването на храните е основният информационен инструмент за потребителите. Ето защо е от решаващо значение върху опаковката да бъде представена подходяща и лесна за разбиране информация.

През 2011 е приет Регламент № 1169/2011 на Европейския парламент и на Съвета относно предоставянето на информация за храните на потребителите. Това е важен пробив за хората с диабет, тъй като проправя пътя за по-добра информация и помага на потребителите да направят информиран и здравословен избор по отношение на приема на захар.

Международната федерация по диабет публикува „Рамката за действие в областта на захарта“ през 2014 г., която застъпва следните специфични мерки:

1. Въвеждане на ясна, недвусмислена, цветна кодирана фасада на етикета на опаковката, която дава общо съдържание на захар, включително всички видове захар, тези с алтернативни наименования (като високофруктозен царевичен сироп).

Изследванията показват, че използването на етикети с цветен код, познато и като етикетирване на светофара, съхранявани в един формат за хранителните продукти, е един от най-ефективните начини за предаване на информацията за хранителните стойности (30).

2. Забрана за рекламиране на подсладени със захар напитки и храни с високо съдържание на захар за деца и юноши.

Повишава се загрижеността, че рекламата, насочена към децата, може не само да повлияе на текущото потребление на децата, но може също така да определи модели на потребителско поведение за в бъдеще. Освен това се смята, че рекламата е увеличила консумацията на захарни сладки напитки и храни с високо съдържание на захар и е свързана с увеличаването на затлъстяването сред децата. Данните сочат, че забраната за рекламиране, насочена към децата, може да бъде ефективна за намаляване на потреблението, а приблизителните оценки за общата разлика в разходите предполагат, че въздействието на подобна забрана върху социалното благосъстояние може да бъде значително (31).

3. Преразглеждане на насоките за здравословно хранене за намаляване на консумацията на храни с естествено високо съдържание на захар (например някои плодове и плодови сокове).

Националните насоки обикновено не правят разлика между зеленчуци и плодове или между видове плодове в техните указания за здравословно хранене. Някои

A key requirement for preventing debilitating complications in people with diabetes is maintaining good control of blood sugar (glycemia), blood pressure and cholesterol. This depends to a large extent on the choice of healthier foods and the knowledge of the composition of foods, including carbohydrates, salt and fat. Food labeling is the main information tool for consumers. It is therefore crucial that the packaging be presented with appropriate, easy to understand and comprehensible information.

In 2011, Regulation No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council on the provision of food information to consumers was adopted. This is an important breakthrough for people with diabetes as it paves the way for better information and helps consumers to make informed and healthy choices about sugar intake.

The International Diabetes Federation - IDF's "Action on Sugar" framework was published in 2014, which supports the following specific measures:

1. Introducing a clear, unambiguous, color coded façade on the label of the package that gives a total sugar content, including all sugars, those with alternative names (such as high fructose corn syrup).

Research has shown that the use of color coded labels, also known as traffic light, stored in a single format for food products, is one of the most effective ways of transmitting nutrition information [30].

2. Prohibition of advertising of sugar-sweetened beverages and high-sugar foods for children and adolescents.

There is a growing concern that child-directed advertising cannot only influence children's current consumption but can also determine patterns of consumer behavior in the future. Additionally, it is believed that advertising has increased the consumption of sugar sugary drinks and high-sugar foods and is associated with an increase in obesity among children. Data suggests that a child-directed ban on advertising can be effective in reducing consumption, and estimates of the overall cost gap suggest that the impact of such a ban on social welfare can be significant [31].

3. Revising Healthy Nutrition Guidelines to reduce the consumption of foods naturally high in sugar (for example, some fruit and fruit juices).

National guidelines usually do not make a difference between vegetables and fruits or between fruit types in their guidelines for healthy eating. Some include fruit juice or dried fruit as healthy options [32], despite the high sugar content. It is recommended that

включват плодов сок или сушени плодове като здравословни варианти (32), въпреки високото съдържание на захар. Препоръчва се насоките да благоприятстват консумацията на листни зеленчуци и пресни (или неподсладени замразени) плодове, а не алтернативи на високата захар, като плодов сок, сушени или подсладени консервирани плодове.

4. Правителствени стимули за насърчаване на производството на листни зеленчуци и плодове, за предпочитане пред захарта.

Захарта „дава“ калории, но няма друга хранителна стойност. Диетичните препоръки по целия свят подчертават, че храните, съдържащи захар, трябва да се консумират в много ограничени количества. Земеделските субсидии следва да подкрепят тези препоръки чрез насърчаване на производството на здравословни храни.

5. Правителствени стимули за увеличаване на наличността и достъпността на пресни зеленчуци, пресни плодове и чиста питейна вода.

Пресните зеленчуци и плодове трябва да формират основата на всяка диета. Правителствените стимули трябва да насърчават наличността и консумацията на зеленчуци и плодове, а не на захар.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че научната основа на тенденциите в храненето изисква разбиране на физиологията и здравните взаимоотношения, насоките, които са най-полезни за потребителите, по същество са свързани с храните. При изготвянето на такива насоки трябва да се вземат предвид традициите в храненето, а общият прием на храна следва да отразява практически въпроси, като например хранителни навици, състояние на храната, празнична или обичайна роля, сезонна наличност, достъпност и устойчивост. Тези въпроси, включително и здравните приоритети, засягат националните политики по хранене.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. EU. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European parliament and of the Council on the provision of food information to consumers. Official Journal of the European Union. 2011; L 304 p. 18–63.
2. EC. Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives. Official Journal of the European Union. 2008; L: 345/16.
3. EU. Regulation (EU) No 1129/2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008. Official Journal of the European Union. 2011a; L295/1.

guidelines favor the consumption of leafy vegetables and fresh (or unsweetened frozen) fruits rather than alternatives to high sugar, such as fruit juice, dried or sweetened preserved fruits.

4. Government incentives to encourage the production of leafy vegetables and fruits, preferably in front of sugar.

Sugar „gives“ calories but no other nutritional value. Dietary recommendations around the world emphasize that foods containing sugar should be consumed in very limited quantities. Agricultural subsidies should support these recommendations by promoting the production of healthy foods.

5. Government incentives to increase the availability and availability of fresh vegetables, fresh fruit and clean drinking water.

Fresh vegetables and fruits should form the basis of any diet. Government incentives should encourage the availability and consumption of vegetables and fruits rather than sugar.

CONCLUSION

Although the scientific basis of nutritional trends requires an understanding of physiology and health relationships, the guidelines that are most useful to consumers are essentially food-related. When drawing up such guidelines, nutrition traditions should be taken into account, and overall food intake should reflect practical issues such as eating habits, food status, festive or routine roles, seasonal availability, accessibility and sustainability. These topics, including health priorities, are issues affecting national nutrition policies.

4. EFSA (2010a) European Food Safety Authority, Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Carbohydrates and dietary fiber. EFSA Journal (2010); 8(3)1462
5. IOM. Institute of Medicine of the National Academies Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. 2006.
6. WHO. World Health Organization, Guideline: Sugars intake for adults and children.2015.

7. FDA. U.S. Food and Drug Administration webpage, Changes to the Nutrition Facts Label. 2017; accessed 12/12/2017.
8. FAO/WHO. Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization, Carbohydrates in human nutrition, Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. 1998.
9. SACN. Scientific Advisory Committee on Nutrition - Public Health England, Carbohydrates and health report. 2015.
10. Wiley-Blackwell. Present Knowledge in Nutrition – 10th edition. 2012.
11. EU. Directive 2012/12/EU of the European Parliament and of the Council amending Council Directive 2001/112/EC relating to fruit juices and certain similar products intended for human consumption. Official Journal of the European Union. 2012; L115.
12. EC. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods; Official Journal of the European Union. 2006; L: 12/3.
13. WHO. World Health Organization e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA), Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of childhood overweight and obesity. 2018; (accessed 27/04/2018, updated 21/02/2018).
14. CDC website, Centers of Disease Control and Prevention, Get the Facts: Sugar-Sweetened Beverages and Consumption. 2017; page last reviewed: February 27, 2017.
15. EC. European Commission – Press release, State aid: Commission clears Ireland's sugar sweetened drinks tax. 2018; Brussels, 24 April 2018.
16. AHA. American Heart Association, Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children, a Scientific Statement from the American Heart Association, Circulation. 2016; 134: 00-00.
17. DGAC. Dietary Guideline for Americans Committee, Scientific Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015.
18. JRC. Joint Research Centre, European Commission, JRC internal food-based dietary guidelines database, available on request. 2018.
19. ENHR. European Nutrition and Health Report, Elmadfa I. Forum of Nutrition. 2009; 62, 1-412.
20. GBD study. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2017. The Lancet (2018); 392 1923-94.
21. GBD results tool. Global Burden of Disease Study 2017 Results Tool. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018; accessed 26/11/2018.
22. JRC. Joint Research Centre Science and policy report Mapping of National School Food Policies across the EU 28 plus Norway and Switzerland. 2014.
23. World Cancer Research Fund NOURISHING framework; accessed 22/06/2016.
24. DG AGRI webpage European Commission, Agriculture and rural development, EU school fruit, vegetable and milk scheme. 2017.
25. HHFKA. Healthy, Hungry Free Kids Act of (2010) - Sec. 204 of Public Law. 2006; 111- 296.
26. USDA. U.S. Department of Agriculture, A guide to smart snacks in schools. 2016.
27. EU Framework for National Initiatives on selected nutrients. 2018; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/euframework_national_nutrients_en.pdf.
28. EU Framework for National Initiatives on selected nutrients: Annex II: Added Sugars. 2018; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/added_sugars_en.pdf.
29. Public Health England. Sugar reduction: from evidence into action. Research and analysis. 2015; Published 22 October 2015, <https://www.gov.uk/government/publications/sugar-reduction-from-evidence-into-action>.
31. Draper, A.K. et al. Front-of-pack nutrition labelling: are multiple formats a problem for consumers? EUR J Public Health. 2013 Jun 1; 23(3):517-21.
32. Dhar, T., Baylis, K. Fast-Food Consumption and the Ban on advertising Targeting Children: The Quebec Experience. Journal of Marketing Research. 2011 Oct; 48 (5) :799813.
33. Food Standards Agency. Eat Well Your guide to healthy eating (Internet). London: Food Standards Agency. 2010; available from: <http://www.food.gov.uk/sites/default/files/multimedia/pdfs/publication/eatwell0708.pdf>.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Десислава Гюрова, дм,
 Дирекция АЛД, Национален център по общественото здраве и
 анализи (НЦОЗА)
 гр.София, бул.“Акад. Иван Гешов“ №15, п.к. 1431,
 сл.тел. 02/8056 258
 e-mail: d.gurova@ncpha.government.bg ;
 d.k.gurova@gmail.com

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dessislava Gurova, PhD,
 National Center of Public Health and Analyses (NCPHA)
 Sofia, Acad. Ivan Geshov „№15, PC 1431,
 Tel .: 02/8056 258
 e-mail: d.gurova@ncpha.government.bg;
 d.k.gurova@gmail.com

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАСТИТЕЛНИ И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ НА НИВО ТРАНСПОРТНИ СИСТЕМИ

Илияна Янева¹, Валентин Балабански²,
Татяна Каранешева¹

¹Национален център по обществено здраве и анализи

²Аджибадем Сити клиник- Сърдечносъдов център

РЕЗЮМЕ

Направен е литературен преглед на нежелани потенциални клинични взаимодействия на ниво фармакокинетика ((транспортна система гликопротеин Р (P-GP)), между растителни продукти (РП)² и лекарствени продукти (ЛП)³, когато се приемат едновременно.

Транспортната система гликопротеин Р (P-GP) се приема за основна ефлуксна система, експресирана, предимно в епителните клетки на червата. ЛП-субстрати на (P-GP) са: някои противотуморни лекарства; блокери на калциевите канали (амлодипин); имunosупресори (такролимус); инхибитори на калциневрина⁴ (циклоспорин); дигоксин; макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин); фторхинолони; HIV-1 протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир и саквинавир); статини (ловастатин); лекарства за лечение на диария (лоперамид); фторхинолони, др. РП-инхибитори на P-GP са: сок от грейпфрут; плодове от китайски лимонник (*Schisandra chinensis* Turcz); валериана (*Valeriana officinalis* L); розмарин (*Rosmarinus Officinalis* L); градински чай (*Salvia officinalis*), гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L), конски кестен (*Aesculus hippocastanum* L), които може да удължат действието на лекарствата-субстрати на тази система и да засилят риска от интоксикация. В редица случаи ензимната индукция на P-GP от РП: жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L); червена детелина (*Trifolium pretense* L); бял трън (*Silybum marianum* L), намалява фармакологичните ефекти на лекарствата-субстрати на тази система.

Заключение: РП, инхибитори и индуктори на транспортната система на P-GP, модулират ефективността на ЛП-субстрати на тази система на ниво фармакокинетика при едновременната им употреба. За да се избегнат подобни ситуации е необходимо да се повиши информираността на лекари, фармацевти и пациенти за потенциалните взаимодействия между РП-ЛП, които водят до възникване на нежелани реакции.

² По смисъла на това проучване - растения или части от растения, цели, нарязани или нарязани, които се използват в необработено състояние; тинктури, екстракти, етерични масла, преработени растителни течности/сокове; дозирани форми на РП като капсули, таблетки, ампули и др., под формата на растителни хранителни добавки ((по смисъла на Закона за храните, (1)) или - растителни лекарствени продукти по смисъла на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина - ЗЛПХМ (2))

³ Лекарствен продукт - по смисъла на ЗЛПХМ (2)

⁴ Протеинфосфатаза - активира Т-клетките на имунната система.

INTERACTIONS BETWEEN HERBS AND DRUGS AT THE LEVEL OF TRANSPORT SYSTEMS

Iliana Yaneva¹, Valentin Balabanski²,
Tatyana Karanesheva¹

¹National Center of Public Health and Analyses

²Adjibadem City Clinic - Cardiovascular center

SUMMARY

A literature review of undesirable potential clinical interactions at the pharmacokinetics ((P-GP) transport), between herbal products (HPs)² and drugs³, when administered concomitantly.

Permeability glycoprotein (P-gp) transport system is considered to be a major efflux system, expressed predominantly in the intestinal epithelial cells. Substrates of (P-gp) are: certain anticancer drugs; several calcium channel blockers (amlodipine); immunosuppressants (tacrolimus); calcineurin inhibitors⁴ (cyclosporine); digoxin; macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin); fторhinolones; HIV-1 protease inhibitors (ritonavir, indinavir and saquinavir); statins (lovastatin); medicines to treat diarrhea (loperamide); fторhinolones, etc. HPs-inhibitors of P-GP are: grapefruit juice; dried mature fruit of *Schisandra chinensis* (Turcz); valerian (*Valeriana officinalis* L); rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L); sage tea (*Salvia officinalis*), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L), horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L), which may prolong the action of the important substrates of this system and increase the risk of intoxication. In a number of cases, the P-gp enzyme induction from PPs: St. John's wort (*Hypericum perforatum* L); red clover (*Trifolium pretense* L); milk thistle (*Silybum marianum* L), reduces the pharmacological effects of drug-substrates of this system.

Conclusion: HPs, inhibitors and inducers of the P-gp transport system, modulate the effectiveness of drugs substrates of this system at the pharmacokinetics level in their concomitant use. To avoid such situations, it is necessary to raise awareness among physicians, pharmacists and patients about the potential interactions between HPs and drugs that lead to the occurrence of adverse reactions.

² For the purposes of this study, plants or parts of plants, whole, broken or cut, used in the unprocessed state; tinctures, extracts, essential oils, processed vegetable liquids / juices; Dosage forms of FP, such as capsules, tablets, ampoules, etc., in the form of plant nutritional supplements (within the meaning of the Food Law, (1)) or - herbal medicinal products within the meaning of the Law on Medicinal Products for Human Medicine (2)

³ Drug within the meaning of LMPHM (2)

⁴ Protein phosphatase activates T-cells of the immune system.

Ключови думи: растения, лекарствени продукти, фармакокинетични взаимодействия, транспортна система гликопротеин Р (P-GP)

ВЪВЕДЕНИЕ

У нас и в световен мащаб нараства потреблението на РП. От гледна точка на съвременната медицина, ако едно растение или растителен сбор може да оказва терапевтична активност, която е съпоставима с тази на ЛП, то тогава растенията биха могли потенциално да взаимодействат с ЛП. В по-голямата си част, възможността за взаимодействия между РП-ЛП е била до голяма степен незачитана по време на «възраждането» на употреба на лечебните растения⁵. Публикувани са данни за потенциални взаимодействия между храна (сок от грейпфрут) и ЛП, които могат да доведат до значителни промени в ефекта на тези ЛП. Възниква въпросът, ако една храна, като сок от грейпфрут води до взаимодействия с ЛП при едновременно употреба с тях, какъв ефект ще се получи при едновременно употреба на ЛП и РП, особено ако се вземе предвид нарастващото потребление на РП от населението (3). Според проучване, 10-те най-употребявани растения у нас под различни форми през 2016г. са - валериана (*Valeriana officinalis* L.), гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L.), лайка (*Matricaria chamomilla* L.), липа (*Tilia*), черен бъз (*Sambucus nigra* L.), мащерка (*Thymus serpyllum* L.), жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L.), шипка (*Rosa canina* L.), (4), като за повечето от тях се срещат литературни данни за взаимодействия с ЛП на различни нива.

Как да се предскаже рискът от нежелани потенциални взаимодействия между РП-ЛП?

Взаимодействията между РП-ЛП се интерпретират като се вземат предвид различни фактори: от страна на ЛП, вид на биологично-активните вещества, съдържащи се в растенията; от страна на пациента - здравен статус на пациента, генетичен полиморфизъм, др. Често индивидуалните различия могат да определят последиците от вероятни растително-лекарствени взаимодействия. Като се вземе предвид, че растенията съдържат биологично активни вещества, които оказват фармакологични ефекти (5) по-лесно е да се предвидят потенциални взаимодействия на базата на фармакологичните свойства на лекарствата или растенията (например сходно или противоположно фармакодинамичното действие, субстрати или инхибитори/индуктори на някои метаболизиращи ензими или транспортни системи).

В момента са недостатъчни клиничните проучвания относно потенциалните взаимодействия между РП-ЛП. Автори са изследвали четири електронни бази данни относно доклади за публикувани случаи или клинични изпитвания, касаещи взаимодействия между растения и лекарства при едновременната им употреба. Установено

Key words: Plants, Medicinal products, Herb-drug interactions, Glycoprotein P (P-GP)

INTRODUCTION

In our country and all over the world, the consumption of HPs is growing. From the point of view of modern medicine, if a plant or plant aggregate can have a therapeutic activity comparable to that of a drug, then the plants could potentially interact with drugs. For the most part, the possibility of interactions between HPs and drugs has largely been disregarded during the 'revival' of the use of medicinal herbs⁵. Data on potential interactions between food (grapefruit juice) and drugs, which can lead to significant changes in the effect of those drugs, are published. The question arises if a food such as grapefruit juice leads to interactions with drugs when used concomitantly with them, what effect will be obtained from the simultaneous use of drugs and HPs, especially if the growing consumption of HPs by the population is taken into account (3). According to a survey, the 10 most used plants in Bulgaria under different forms in 2016 are: valerian (*Valeriana officinalis* L.), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), chamomile (*Matricaria chamomilla* L.), lime tree (*Tilia*), elderberry (*Sambucus nigra* L.), thyme (*Thymus serpyllum* L.), St John's wort (*Hypericum perforatum* L.), rosehip (*Rosa canina* L.), (4) and for most of them there are literature data on interactions with different levels. *Sambucus nigra* L., *Thymus serpyllum* L., St John's wort (*Hypericum perforatum* L.), *Rosa canina* L.), (4) and for most of them there are literary data on interactions with drugs at different levels.

How to predict the risk of undesirable potential interactions between herbal products and drugs?

Interactions between HPs and drugs are interpreted taking into account various factors: by the type of drug, the type of biologically active substances contained in the plants; on the part of the patient - health status of the patient, genetic polymorphism, etc. Often, individual differences can determine the effects of possible herbs-drug interactions. Considering that plants contain biologically active substances which have pharmacological effects (5) it is easier to envisage potential interactions based on the pharmacological properties of the drugs or herbs (e.g., similar or opposite pharmacodynamic action, substrates or inhibitors/inducers of some metabolizing enzymes or transport systems).

There is currently insufficient clinical study on the potential interactions between HPs and drugs. Authors have studied four electronic databases on reports of published cases or clinical trials concerning herb-drug interactions in their concomitant use. Such interactions have been shown to compromise patients, but studies in

⁵ По смисъла на това проучване растения, които се използват за лечение и профилактика на болестите

⁵ In the sense of this study, plants used for the treatment and prevention of diseases

е, че такива взаимодействия могат да изложат на риск пациентите, но проучванията в тази насока са все още недостатъчни (6). В клиничните проучвания на тази тема трябва да се вземат под внимание всички съобщения за нежелани лекарствени реакции, вследствие на едновременно употреба на растения и ЛП. Взаимодействията между РП-ЛП биха могли да повлияят върху безопасността и ефикасността на едновременно употребяваните растения и лекарства (7).

Клинично значимите лекарствени взаимодействия могат да се осъществяват на различни нива – фармацевтично, фармакокинетично, фармакодинамично.

Най-общо фармакокинетиката обхваща резорбцията (абсорбцията), разпределението, биотрансформацията (метаболизма) и излъчването (екскрецията) на лекарствата.

Натрупан е масив от данни, касаещ нежеланите потенциални взаимодействия на фармакокинетично ниво между растения и лекарствени продукти (8, 9, 10, 11, 12).

В различните етапи на фармакокинетиката на растенията и лекарствените продукти вземат участие различни ензими и транспортни системи. Основна роля в метаболизма на РП и ЛП играят семейство от хем съдържащи ензими ((Цитохром Р-450 (CYP450)), разположени в гладкия ендоплазматичен ретикулум, концентрирани предимно в хепатоцитите и ентероцитите, но също така, в бъбреците, в кожата и в белите дробове на хората (13); други метаболитни ензими (глюкозурилтрансферази), както и транспортни системи: ((Р-гликопротеин (P-GP)), органичен анион транспортиращ пептид (organic anion transporting peptide – OATP), които също играят значителна роля в лекарствените взаимодействия (8, 14).

Въпреки че много взаимодействия между РП-ЛП могат да са незначителни по отношение на фармакокинетика и фармакодинамика, тези взаимодействия имат клинично значение - променят клинични резултати или може да се появи риск за пациента от съответното комбинирано прилагане на РП-ЛП (15).

Често РП се приемат от пациентите без лекарско предписание (16), което засилва риска от поява на нежелани реакции. По данни на автори 20-30% от хронично болните, които пият лекарства, приемат различни РП (17), като малък процент от тях информират своя лекар за това (18). Това може да намери обяснение в погрешната вяра на болните в безопасността на РП и – в липсата им на информираност относно възможните нежелани взаимодействия РП-ЛП.

Като цяло е погрешно схващането, че природните терапии са безопасни. Нежеланието на лекари да признаят РП, също води до невъзможност да се отчетат лекарствени взаимодействия между растения и ЛП (19).

Лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво между РП-ЛП

Повечето съобщения в литературата за лекарствени взаимодействия между растения и ЛП всъщност касаят

this area are still inadequate (6). All reports of adverse drug reactions due to concomitant use of medicinal herbs and drugs should be considered in clinical trials on this topic. Interactions between herbal products and drugs could affect the safety and efficacy of both plants and drugs (7).

Clinically relevant drug interactions can be performed at different levels - pharmaceutical, pharmacokinetic, pharmacodynamic.

In general, pharmacokinetics include absorption, distribution, biotransformation (metabolism) and drug excretion (excretion).

A collection of data on undesirable potential interactions at the pharmacokinetic level between plants and medicinal products has been accumulated (8, 9, 10, 11, 12).

Various enzymes and transport systems take part in different phases of plant and drug pharmacokinetics. A major role in the metabolism of HPs and drugs play a family of hem-containing enzymes (cytochrome P-450 (CYP450)) located in the smooth endoplasmic reticulum, concentrated primarily in hepatocytes and enterocytes but also in the kidneys, skin and the white (P-glycoprotein (P-GP)), organic anion transporting peptide (OATP), which also play a significant role in human metabolism, drug interactions (8, 14).

Although many interactions between herbal products and drugs may be insignificant in terms of pharmacokinetics and pharmacodynamics, these interactions are of clinical significance - they alter clinical outcomes, or a risk for the patient may be associated with the corresponding combined use of HPs-drugs (15).

FPs are often taken by non-prescribers (16), which increases the risk of side effects. According to the authors, 20-30% of the chronically ill who are taking medication take different PAs (17), with a small percentage of them informing their doctor about this (18). This may explain the misguided belief of patients in the safety of the FP and - their lack of awareness of possible undesirable interactions FP-LP.

It is generally misconceived that natural therapies are safe. The reluctance of physicians to recognize FPs also leads to the inability to take into account drug interactions between plants and LPAs (19).

Medicinal interactions at the pharmacokinetic level between herbal products and drugs

Most reports in the literature on drug interactions between plants and PL actually concern pharmacokinetic interactions (20, 21). Pharmacokinetic interactions are manifested through a variety of mechanisms, including changes in drug absorption, distribution, metabolism

фармакокинетични взаимодействия (20, 21). Фармакокинетичните взаимодействия се проявяват посредством множество механизми, включително промени в нивото на резорбция на лекарството, разпределение, метаболизъм и екскреция, поради което трудно могат да се предвидят. Взаимодействията между РП-ЛП могат да настъпят още на ниво резорбция. На ниво резорбция много лекарства преминават в клетките чрез активен транспорт, в който вземат участие мембранни транспортни системи (22), като този транспорт е отговорен за оралната бионаличност⁶, чернодробния метаболизъм⁷ и бъбречния клирънс⁸ на ЛП. В този транспорт важна роля играе **суперфамилната трансмембранна транспортна система ABC (ATP binding cassette)**, която включва ефлуксни АТФ-зависими транспортни белтъци, като например multidrug resistance protein 1 (MDRP1) или Р-гликопротеин (P-GP) (22). P-GP представлява АТФ⁹-зависим транспортен белтък, открит при изследване на множествената лекарствена резистентност (MDR) при рак (23), кодиран от гена на множествената лекарствена резистентност (MDR) (22). P-GP е експресиран върху неопластични клетки (24), в надбъбречната жлеза, тестисите и бременна матка (25), в мозъчен ендотел, където играе роля в кръвно-мозъчната бариера, (26); в лимфоцити, модулира транспорта на цитокини IL-4, IL-6 от активираните Т-клетки (27). Предимно е експресиран в апикалната мембрана на епителните клетки на червата (ентероцитите), хепатоцитите, епителните клетки на бъбречните каналчета (28). Приема се за основна ефлуксна система, експересирана, предимно в епителните клетки на червата (11), чиято роля е да лимитира резорбцията на ксенобиотиците¹⁰ през мембраните на тънките черва. Експресирането на P-GP върху неопластични клетки води до намаляване на натрупването на антинеопластични лекарства като доксорубин, винкрисин, винбластин, блеомицин и етопозид в туморните клетки. Свързано експресирането на гена за P-GP 170 в туморните клетки е основен механизъм за развитие на MDR на някои тумори към химиотерапията (22, 24).

Субстрати на P-GP са:

- Противотуморни лекарства - доцетаксел, етопозид, винкрисин, винбластин, доксорубин, блеомицин;
- имуносупресори – такролимус; инхибитори на калциневрин¹¹, напр. циклоспорин;
- блокери на калциевите канали, например амлодипин;
- дигоксин;
- статини;
- макролидни антибиотици, например кларитромицин, еритромицин;
- фторхинолони;
- HIV-1 протеазни инхибитори ;
- лекарства за лечение на диария – лоперамид;
- др. (29, 8, 22).

⁶ транспорт в ентеноцитите или активна екскреция в чревния лумен

⁷ транспорт в ентеноцитите или активна екскреция в чревния лумен

транспорт в хепатоцитите и екскреция в жлъчката

⁸ транспорт в проксималните тубулни клетки и екскреция в тубулния лумен

⁹ аденозин трифосфатаза

¹⁰ Най-общо – чужди за организмите съединения

¹¹ протеинфосфатаза, която активира Т-клетките на имунната система.

and excretion, and therefore difficult to predict. Interactions between FP-PAs may still occur at the level of resorption. At the resorption level, many drugs pass into cells via active transport involving membrane transport systems (22), which transport is responsible for oral bioavailability⁶, hepatic metabolism⁷ and renal clearance⁸ of the drugs. In this transport, the **ATP-binding cassette transporters (ABC transporters)** are a transport system superfamily, which includes ATP-dependent efflux transporter proteins, such as multidrug resistance associated protein 1 (MRP1) or P-glycoprotein (P-gp) (22), plays an important role. P-gp is an ATP-dependent transport protein found in the multidrug resistance (MDR) in cancer (23); it is the protein encoded by the MDR1 gene (22). P-gp is expressed as ATP⁹-dependent transport protein on neoplastic cells (24), the adrenal gland, testes and pregnant uterus (25), in a brain endothelium where it plays a role in the blood-brain barrier, (26); in lymphocytes, modulates transport of cytokines IL-4, IL-6 from activated T cells (27). It is predominantly expressed in the apical membrane of the intestinal epithelial cells (enterocytes), hepatocytes, epithelial cells of the renal tubules (28). It is assumed to be a major efflux system, especially in intestinal epithelial cells (11), whose role is to limit the absorption of xenobiotics¹⁰ through the membranes of the small intestines. Expression of P-gp on neoplastic cells leads to a decrease in the accumulation of antineoplastic drugs such as doxorubicin, vincristine, vinblastine, bleomycin and etoposide in tumor cells. Overexpression of the P-gp 170 gene in tumor cells is a major mechanism for developing MDR of some tumors to chemotherapy (22, 24).

P-gp substrates are:

- Antitumor drugs - docetaxel, etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin, bleomycin;
- Immunosuppressants – tacrolimus; calcineurin inhibitors¹¹, for example cyclosporin
- Calcium channel blockers, for example amlodipine;
- Digoxin;
- Statins;
- Macrolide antibiotics, for example clarithromycin, erythromycin;
- Ftorquinolones;
- HIV-1 protease inhibitors;
- Drugs for the treatment of diarrhea - loperamide;
- Others (29, 8, 22).

⁶ Transport in enterocytes or active excretion in the intestinal lumen

⁷ Transport in hepatocytes and excretion into the bile

⁸ transport in proximal tubular cells and excretion in tubular lumen

⁹ Adenosine triphosphatase

¹⁰ In general - foreign to the compounds compounds

¹¹ protein phosphatase that activates T-cells of the immune system

Общото между тях е, че повечето са субстрати и на изоензим цитохром P-450 3A4 (CYP 3A4) и имат хидрофобен характер. Повечето индуктори и инхибитори на P-GP модулират активността и на изоензим CYP 3A4 (8, 11, 28, 30, 31). Индуцирането и инхибирането на лекарствометаболизиращи ензими може да протече по различни механизми (11).

Прави впечатление, че субстрати на P-GP са много от ЛП, назначавани при болести на органите на кръвообращението – БОК (32). По данни на НСИ ¹² БОК са на първо място по причини за умирания у нас от десетилетия.

Лекарствата-субстрати на P-GP, назначавани при БОК, се приемат продължително време от хронично болни, което подчертава значението на взаимодействията между тях и РП, поради модулиране на терапевтичния им ефект. Сред по-важните субстрати – сърдечносъдови лекарства на P-GP (таблица 1), могат да се посочат – ЛП-**статици**, (лекарства за лечение на хиперхолестеролемия) (33), високят холестерол е рисков фактор, оказващ влияние върху рисковите за здравето фактори - артериална хипертония; захарен диабет и други (34); **калциеви антагонисти** - прилагат се при болни с артериална хипертония по света (35); **бета блокери** (36) - ефективни лекарства за лечение на артериална хипертония, **дигоксин**, медикамент, прилаган за лечение на сърдечна недостатъчност (37). Субстрати на P-GP са и антитуморни лекарства - доцетаксел, етопозид, винкристин, винбластин, доксорубицин, блеомицин. По данни на НСИ ¹³ новообразованятията заемат второ място у нас по причини за умирания от години. Болните с неопластични заболявания, по неофициални данни, приемат съвместно с прилаганата им химиотерапия и тонизиращи растителни продукти. Някои от тези РП инхибират P-GP, което може да удължи действието на антитуморните ЛП-субстрати на P-GP, вследствие на което да се засили рискът от интоксикация при едновременната им употреба (28).

В редица случаи ензимната индукция на P-GP намалява фармакологичните ефекти на лекарствата-субстрати на тази система (Таблица 1), (17, 29).

Има данни, че екстракти от жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L) индуцират P-GP (9, 38). Въз основа на резултати от експерименталните изследвания е установено, че отговорен за ефектите на жълтия кантарион за индуцирането на P-GP е биологичноактивното вещество хиперфорин (39). Екстракти от жълт кантарион могат да доведат до потенциално намаляване на плазмените концентрации на ЛП-субстрати на P-GP при едновременна употреба с него (9). Така например е установено, че жълтият кантарион влияе върху: плазмената концентрация на HIV-протеазни инхибитори – индинавир и саквинавир, като намалява ефективността на тези лекарства у болни с HIV-инфекция (40). Предполага се, че индуцирането на P-GP от жълтия кантарион намалява и плазмените нива на дигоксин при едновременна употреба с него (40, 31). При контролирано проучване, проведено с 25 пациенти, които са стабилизирани за 5 дни с дигоксин и след това са приемали едновременно в продължение на

The common among them is that most are substrates of cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) isoenzyme and have a hydrophobic character. Most P-gp inducers and inhibitors modulate the activity of CYP 3A4 isoenzyme (8, 11, 28, 30, 31). Induction and inhibition of drug metabolising enzymes may occur by various mechanisms (11).

It is noteworthy that P-gp substrates are many of the drugs assigned to the circulatory system diseases (32). According to NSI ¹² data, circulatory system diseases are the first to be the cause of death in Bulgaria for decades.

Drugs that are substrates of p-glycoprotein (P-gp), which are assigned to the circulatory system diseases should be taken for a long time by chronically ill patients, emphasizing the importance of interactions between them and the HPs due to the modulation of their therapeutic effect.

Among the more important substrates - P-GP cardiovascular drugs (Table 1), there can be mentioned - LP **statins** (medicines for the treatment of hypercholesterolemia) (33), high cholesterol is a risk factor influencing the health risk factors - hypertension; diabetes mellitus and others (34); **calcium antagonists** - applied to patients with arterial hypertension worldwide (35); **beta blockers** (36) - effective medicines for the treatment of arterial hypertension, **digoxin**, a medicine used to treat heart failure (37). P-GP substrates are also antitumor drugs - docetaxel, etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin, bleomycin. According to the NSI ¹³ data, the neoplasma have taken second place in Bulgaria for reasons of dying for years. Patients with neoplastic diseases, according to unofficial data, take in conjunction with their chemotherapy and tonic herbal products. Some of these HPs inhibit P-gp, which may prolong the effect of anti-tumor drugs that are-substrates of P-gp, thereby increasing the risk of intoxication when used concomitantly (28).

In a number of cases, the enzymatic induction of P-gp reduces the pharmacological effects of the drug that are substrates of this system (Table 1), (17, 29).

There are reports that St John's wort (*Hypericum perforatum* L) induces P-gp (9, 38). Based on the results of the experimental studies, it was found that the effect of St John's wort on the induction of P-gp was found to be the biologically active substance hyperforin (39). St John's wort extract can lead to a potential decrease in plasma concentrations of drugs that are substrates of P-gp when used concomitantly with it (9). For example, St. John's wort has been shown to affect: plasma concentration of HIV protease inhibitors - indinavir and saquinavir, reducing the effectiveness of these drugs in HIV-infected patients (40). It is believed that induction of P-gp by St. John's wort reduces both plasma digoxin levels with concomitant use (40, 31). In a controlled study of 25 patients who were stabilized for 5 days with digoxin and then co-administered for 14 days with 900 mg daily standardized St John's wort and their assigned digoxin dose, there was a decrease in plasma digoxin

¹² <http://www.nsi.bg/>
¹³ <http://www.nsi.bg/>

¹² <http://www.nsi.bg/>
¹³ <http://www.nsi.bg/>

14 дни по 900 mg дневно стандартизиран жълт кантарион и назначената им доза дигоксин, се наблюдава намаляване на плазмените концентрации на дигоксина след 14 дни (31). Механизмът на това взаимодействие се свързва с индукция на P-GP от жълтия кантарион (30), тъй като дигоксинът по-скоро се отделя през бъбреците, а не се метаболизира от CYP450 системата (31). Проучването насочва към нежелано клинично взаимодействие – дигоксин-жълт кантарион, особено като се вземе предвид малката терапевтична ширина на дигоксина (41).

Автори предполагат, че при взаимодействието – жълт кантарион-циклоспорин, при едновременна употреба, участва механизъм на P-GP индуциране. Във всеки случай, потенциалното взаимодействие между жълт кантарион и циклоспорин е изключително сериозен проблем и едновременното им приложение трябва да се избягва.

Биоханин А е флавоноид (изофлавоон), изолиран от червена детелина (*Trifolium pratense* L) и се прилага при жени, страдащи от постменопаузални симптоми. Изофлавооните оказват ефекти на взаимодействие – агонизъм и антагонизъм с естрогеннови рецептори (44, 45). Биоханин А е индуктор на транспортната система P-GP, което води до взаимодействия между растения, съдържащи биоханин А (червена детелина) със субстрати на P-GP при едновременна употреба с тях. Вследствие на това се наблюдава повишена резорбция на ЛП-субстрати на P-GP (например дигоксин и винбластин) при едновременно прилагане с продукти от червена детелина (45). От същите автори е посочено, че биоханин А и силимаринът от бял трън инхибират медирания от P-GP клетъчен ефлукс на лекарства-субстрати на P-GP, т.е. повишават съдържанието им в клетките при едновременна употреба (45). Резултатите от това проучване посочват потенциал за биоханин А-лекарствени взаимодействия между биоханин А с ЛП-субстрати на P-GP (45). Други автори идват до същите изводи. При проучване на ефекта на биоханин А от червена детелина върху чревната резорбция на субстрати на P-GP чрез определяне на ефектите им върху P-GP-медиран ефлукс в Caco-2¹⁴ клетки, авторите идват до извода, че биоханин А може да инхибира P-GP-медиран ефлукс в Caco-2 клетки, което предполага, че биоханин А потенциално може да повиши бионаличността на едновременно прилаганите лекарства, които са субстрати на P-GP (в случая повишава резорбцията и инхибира P-GP-медиран ефлукс на дигоксин и винбластин), (45).

Инхибиторите на P-GP може да удължат действието на лекарствата-субстрати на тази система и да засилят риска от интоксикация (28). Някои растителни съставки, които могат да инхибират P-GP-медиран транспорт в черния дроб и в стомашно-чревния тракт, могат да доведат до промени в абсорбцията и действията на лекарствата, които са субстрати на P-GP (20). В опити *in vitro* е установено, че инхибиращо влияние върху P-GP оказват растителни продукти от плодове на китайски лимонник

concentrations following 14 days (31). The mechanism of this interaction is associated with P-GP induction of St. John's wort (30), as digoxin is excreted through the kidneys rather than metabolised by the CYP450 system (31). The study targets an unwanted clinical interaction between digoxin and St John's wort, especially considering the small therapeutic width of digoxin (41).

Authors suggest that the interaction between St John's wort and ciclosporin involves a mechanism of P-gp induction in concurrent use. In any case, the potential interaction between St. John's wort and ciclosporin is an extremely serious problem and their concomitant use should be avoided.

Biochanin A is a flavonoid (isoflavone) isolated from red clover (*Trifolium pratense* L) and is used in women suffering from postmenopausal symptoms. Isoflavones exhibit interaction effects - agonism and antagonism with estrogen receptors (44, 45). Biochanin A is an inducer of the P-gp transport system, which results in interactions between plants containing biochanin A (red clover) with substrates of P-gp in simultaneous use with them. As a result, increased absorption of drugs that are substrates of P-gp (eg digoxin and vinblastine) was observed when co-administered with red clover products (45). The same authors also state that biochanin A and white thistle silmarin inhibit P-gp mediated cellular efflux of the drugs that are substrates of P-gp, ie increase their content in cells under concomitant use (45). The results of this study indicate the potential for biochanin A and drug interactions between biochanin A with drugs that are substrates of P-gp (45). Other authors come to the same conclusions. In a study of the effect of biochanin A from red clover on intestinal resorption of the substrates of P-gp by determining their effects on P-gp-mediated efflux in Caco-2¹⁴ cells, the authors conclude that biochanin A can inhibit P-gp-mediated efflux in Caco-2 cells, suggesting that biochanin A may potentially increase the bioavailability of co-administered drugs that are P-GP substrates (in this case increases resorption and inhibits P-gp-mediated efflux of digoxin and vinblastine) (45).

P-gp inhibitors may prolong the action of substrate drugs in this system and increase the risk of intoxication (28). Some plant ingredients that can inhibit P-gp-mediated transport in the liver and the gastrointestinal tract can cause changes in the absorption and action of drugs that are substrates of P-gp (20). *In vitro* studies have shown that inhibitory effects on P-gp have plant products of Chinese lemongrass (*Schisandra chinensis* Turcz) and the compound responsible for this action is citronellal (21). Chinese Lemon Fruits can increase the bioavailability of oral digoxin by inhibiting P-gp-mediated digoxin efflux by intestinal epithelial cells

14 Клетъчна линия от клетки от карцином на дебелото черво при човек, използват се като модел на изследване на абсорбционните свойства на чревната лигавица

14 A cell line of colon carcinoma cells in humans is used as a model for the study of the absorption properties of the intestinal mucosa

(Schisandra chinensis Turcz) и съединението, отговорно за това действие е цитронелал (21). Плодовете от китайски лимонник могат да увеличат бионаличността на пероралния дигоксин чрез инхибиране на P-GP-медиацията на ефлукс на дигоксин от чревните епителни клетки (21). При това препаратите на лимонника могат да повишат плазмените нива на дигоксина, като увеличават риска от дигиталисова интоксикация. Плодовете от китайския лимонник оказват общотонизиращо действие (46) и е логично да се приемат от хронично болни, които може да приемат ЛП-субстрати на P-GP, без да са информирани за нежеланите ефекти, които могат да възникнат от едновременната им употреба.

По данни на автори, валериана (*Valeriana officinalis* L), градински чай (*Salvia officinalis* L), гингко билоба (*Ginkgo biloba* L), конски кестен (*Aesculus Hippocastanum* L), жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L) и розмарин (*Rosmarinus Officinalis* L) инхибират P-GP-медиацията на ефлукс на ЛП-субстрати на тази транспортна система и може да повишат вътреклетъчната им концентрация (47, 48). Тези резултати, касаещи потенциалната възможност за инхибиране на екстракти от жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L) на P-GP-медиацията на ефлукс на ЛП-субстрати на P-GP, са в противоречие с по-горе цитираните данни, указващи индуциране на P-GP от жълт кантарион (9, 38). В тази насока трябва да се извършат допълнителни проучвания, като изводът, който може да се направи сега е, че приемът на РП от жълт кантарион, съвместно с ЛП-субстрати на P-GP, трябва да се избягва.

Сокът от грейпфрут също е инхибитор на P-GP (49) и това може би е един от механизмите, водещ до увеличаване на плазмената концентрация на циклоспорина при едновременна му употреба със сок от грейпфрут (50).

Взаимодействие между РП-ЛМ на ниво транспортна система – органичен анионен транспортиращ полипептид (organic anion transporting peptide – OATP)

Фамилията от протеини, включваща органичния анионен транспортиращ полипептид (OATP), осъществява транспортиране на лекарства от порталното кръвообращение в хепатоцитите. Транспортните протеини от тази фамилия са важни за метаболизма на лекарствата, инхибиращи ензима HMG-CoA редуктаза (статици) (22). Сокът от грейпфрут, освен че инхибира изоензим CYP 3A4, транспортната система P-GP, инхибира и функцията на транспортния анионен протеин OATP и повишава бионаличността на статини (ловастатин, симвастатин); мидазолам, калциеви антагонисти и др. Освен от сок на грейпфрут, транспортната система OATP се инхибира и от сок от ябълка, и сок от портокал. Според автори сокът от грейпфрут и от ябълка са по-мощни инхибитори на органичния анион транспортиращ пептид (organic anion transporting peptide – OATP), отколкото на транспортната система P-GP (38).

(21).

The preparations of Lemnons can increase plasma digoxin levels by increasing the risk of digitalis intoxication. The Chinese Lemon Fruit has a cumulative effect (46) and it is logical to take it from chronic patients who can take drugs that are substrates of P-gp without being aware of the side effects that may arise from their concomitant use.

According to the authors, *Valeriana officinalis* L, *Salvia officinalis* L, *Ginkgo biloba* L, *Aesculus Hippocastanum* L, *St John's wort* (*Hypericum perforatum* L) and *Rosmarinus officinalis* L, inhibit the P-GP-mediated efflux of LP substrates of this transport system and may increase their intracellular concentration (47,48). These results, which relate to the potential for inhibition of P-GP-mediated efflux of P-GP L-substrates on *Hypericum perforatum* L extracts, contradict the above cited data indicating P-GP induction of *St. John's wort* (9, 38). Further studies need to be made, and the conclusion that can now be made is that the intake of *St John's wort*, together with P-GP substrates, should be avoided.

Grapefruit juice is also a P-GP inhibitor (49), and this may be one of the mechanisms leading to an increase in plasma concentration of cyclosporin when used concomitantly with grapefruit juice (50).

Interaction between HPs and drugs at transport system level - organic anion transporting peptide (OATP)

The protein family, including the organic anion transporting polypeptide (OATP), transports drugs from portal blood to hepatocytes. The transport proteins of this family are important for the metabolism of HMG-CoA reductase (statins) -inhibiting drugs (22). Grapefruit juice, in addition to inhibiting CYP 3A4 isoenzyme, the P-GP transport system, also inhibits the function of the transport anionic protein OATP and increases the bioavailability of statins (lovastatin, simvastatin); midazolam, calcium antagonists and others. In addition to grapefruit juice, the OATP transport system is also inhibited by apple juice and orange juice. According to the authors, grapefruit juice and apple juice are more potent inhibitors of the organic anion transporting peptide (OATP) than the P-GP transport system (38).

Таблица 1. ЛП-субстрати на P-GP, РП - инхибитори и индуктори на P-GP

Транспортна система	Субстрати	Инхибитори	Индуктори
Гликопротеин Р	- Противотуморни лекарства - доцетаксел, етопозид, винкрестин, винбластин, доксорубин, блеомицин - Калциеви антагонисти, например амлодипин - Имуносупресори – такролимус; инхибитори на калциневрин напр. циклоспорин, - Дигоксин - Макролидни антибиотици, например кларитромицин, еритромицин - Фторхинолони - HIV-1 протеазни инхибитори – ритонавир, индинавир и саквинавир - Статини -ловастатин - Лекарства за лечение на диария – лоперамид - Др.	Сок от грейпфрут Китайски лимонник (Schisandra chinensis Turcz) Валериана (Valeriana officinalis L) Розмарин (Rosmarinus Officinalis L) Градински чай (Salvia officinalis) Гингко билоба (Ginkgo biloba L), Конски кестен (Aesculus Hippocastanum L)	Жълт кантарион (Hypericum perforatum L) Червена детелина (Trifolium pretense L) Бял трън (Silybum marianum L)

Table 1. Drugs that are-substrates of P-gp, HPs - inhibitors and inducers of P-gp

Transport system	Substrates	Inhibitors	Inducers
Glycoprotein P	- Antitumor drugs - docetaxel, etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin, bleomycin - Calcium antagonists, for example amlodipine - Immunosuppressants - tacrolimus; inhibitors of calcineurin, e.g. cyclosporin, - Digoxin - Macrolide antibiotics, for example clarithromycin, erythromycin - Ftorquinolones - HIV-1 protease inhibitors - ritonavir, indinavir and saquinavir - Statins -lovastatin - Medicines for the treatment of diarrhea - loperamide - Othersr.	Сок от грейпфрут Китайски лимонник (Schisandra chinensis Turcz) Валериана (Valeriana officinalis L) Розмарин (Rosmarinus Officinalis L) Градински чай (Salvia officinalis) Гингко билоба (Ginkgo biloba L), Конски кестен (Aesculus Hippocastanum L)	Жълт кантарион (Hypericum perforatum L) Червена детелина (Trifolium pretense L) Бял трън (Silybum marianum L)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растителните продукти модулират ефективността на лекарствени продукти при едновременната им употреба.

РП – жълт кантарион, червена детелина, бял трън - индуктори на P-GP (таблица 1), приети едновременно с ЛП-субстрати на P-GP, водят до намаляване на плазмената концентрация на ЛП-субстрати и – съответно на техния фармакологичен ефект.

Плодовете на китайския лимонник, сокът от грейпфрут и други РП-инхибитори на P-GP (таблица 1), приети едновременно с ЛП-субстрати на P-GP, увеличават плазмената концентрация на ЛП-субстрати и – съответно - на техните токсични ефекти. Соковете от грейпфрут, ябълка и портокал са по-силни инхибитори на системата OATP, отколкото на P-GP.

За да се избегнат нежелани ситуации при съвместна употреба на РП (индуктори и инхибитори на P-GP) с ЛП-субстрати на P-GP, лекарите активно трябва да се интересуват за приема на РП от своите пациенти. Необходимо да се повиши информираността на лекари и фармацевти, като им се предоставя изчерпателна и актуална информация за потенциалните взаимодействия. Хората трябва да бъдат насърчавани да съобщават за употребата на РП съвместно с ЛП-субстрати на P-GP, а лекарите и фармацевтите да предоставят насочена информация за пациентите, като част от рутинните консултации.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Закон за храните, Обн. ДВ. бр.90 от 15 Октомври 1999г. Food law, Prom. SG. No.90 of 15 October 1999
2. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, Обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 13.04.2007 г., The law for drug products in human medicine, Aub., DV, Br. 31 of April 13, 2007, to the strength of April 13, 2007
3. Foster D, Phillips R, Hamel M et al. (2000) Alternative medicine use in older Americans. Journal of the American Geriatrics Society 48: 1560–1565
4. Bachev, V. I. Yaneva, S. Georgiev, I. Ignatov. Ten plant species most commonly used in the form of tea and plant food supplements in Bulgaria. Journal of Medicine, Physiology and Biophysics, vol 51, 2018, ISSN 2422-8427, 68-74, IF 2,24
5. Асенов, И. С.Николов. фармакогнозия. Мед и физк. С., 1988. Asenov, I.S.Nikolov. Pharmacognosy. Medicina I Fizkultura, Sofia, 1988.
6. Fugh-Berman, Adriane Edzard Ernst. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. British journal of clinical pharmacology, 2001
7. Li, C.G., L.Yang, Shu-Feng Zhou. Interactions Between Chinese Herbal Medicines and Drugs, Aust J Acupunct Chin Med 2007;2(1):17–24.
8. Кукес В.Г., Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, Е.В. Ших, П.В. Колхир. Взаимодействие фитопрепаратов и синтетических лекарственных средств на уровне системы биотрансформации и транспортеров: клиническое значение. Kukes V.G., D.A. Sychev, G.V. Ramenskaya, E.V. Shih, P.V. Kolhir The interaction of herbal remedies and synthetic drugs at the level of the bio-transformation system and transporters: clinical significance. [HTTP://WWW.REGMED.RU/DOWNLOADS/EXAMPLES/VESTNICFGU/VSTN200603/2006_03_ACTUALTOPIC\(KUKES\).DOC](http://www.regmed.ru/downloads/examples/VESTNICFGU/VSTN200603/2006_03_ACTUALTOPIC(KUKES).DOC)
9. Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K. St. John's wort induces intestinal P glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP 3A4. Clin.Pharmacol. ther., 2000, 68 (6) 598-594.
10. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, Callahan/Basic and Clinical Pharmacology, Chapter 4. DRUG BIOTRANSFORMATION
11. Симеонова, Р. Клинична значимост на цитохром Р 450-зависимите лекарствени взаимодействия. Актуални проблеми. Профилактика, диагностика, терапия, 202-206. Simeonova, R. Klinichna significance on cytochrome P 450-dependent drug interaction. Actual problems. Prevention, diagnosis, therapy, 202-206.

CONCLUSION

Herbal products modulate the efficacy of medicinal products when used concomitantly.

St John's wort, red clover, white thistle - P-gp inducers (Table 1) taken together with drugs that are substrates of P-gp lead to a decrease in the plasma concentration of drugs that are substrates and, accordingly, their pharmacological effect.

Chinese Lemon Fruit, grapefruit juice, and other P-GP FP inhibitors (Table 1), co-administered with drugs that are substrates of P-gp, increase the plasma concentration of drugs that are substrates and, accordingly, their toxic effects. Grapefruit, apple and orange juices are stronger inhibitors of the OATP system than P-gp.

In order to avoid undesirable situations when using P-gp inducers and P-gp inhibitors with substrates of P-gp, physicians should be actively interested in the administration of the HPs from their patients. It is necessary to increase the awareness of doctors and pharmacists by providing them with comprehensive and up-to-date information on potential interactions. People should be encouraged to report the use of HPs in conjunction with the drugs that are substrates of P-gp and physicians and pharmacists to provide targeted patient information as part of routine consultations.

12. Сычев, Д.А., Е.В.Ших, В.М. Булаев, Г.В. Раменская, В.Г.Кукес, С.В. Колхир. Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств: Взгляд клинического фармаколога. Биомедицина, 2005, 1, 25-34.
Sychev, D.A., E.V. Shih, V.M. Bulaev, G.V. Ramenskaya, V.G.Kukes, S.V. Kolhir Mechanisms of pharmacokinetic drug interactions: View of the clinical pharmacologist. Biomedicine, 2005, 1, 25-34.
13. Gosman, L. J.Fish, K. Roller. Clinically significant cytochrome P450 Drug Interactions. Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin May/June 1999,23-38. <http://www.pswi.org/professional/pharmaco/Cytochrome.pdf>
14. Huang Shiew-Mei, and Lawrence J. Lesko, Drug-Drug, Drug-Dietary Supplement and Drug-Citrus Fruit and Other Food Interactions: What Have We Learned? REGULATORY SCIENCE. J Clin Pharmacol 2004;44:559-569
15. Li CG, Monyle K, Xue C. Problems and challenges with Chinese herbal medicine. In: Leung P, Xue C, Cheng Y, editors. A comprehensive guide to Chinese medicine. Singapore: World Scientific; 2003. p. 85-112.
16. Пилат Т.П., Иванов А.А.биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение). М. Авваллон, 2002, 710 стр.
Pilat, TP, Ivanov, A.A., Biologically Active Food Supplements (Theory, Production, Application). M. Avvalon, 2002, 710 pages.
17. Izzo, Angelo A. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1472-8206.2004.00301.x>
18. Kessler R.C., Davis R.B., Foster D.F., Van Rompay M.I., Walters E.E., Wilkey S.A., et al. Ann. Intern. Med. 2001. 135. P. 262-268
19. Riley RJ. Curr opin Drug Discov devel.2002; 4:45
20. Yang XX, Hu ZP, Duan W, Zhu YZ, Zhou SF. Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. Curr Pharm Des 2006;12(35):4649-64.
21. Yoshida Naoko, Akiyoshi Takagi, Hidenori Kitazawa, Junichi Kawakami, Isao Adachi. Effects of citronellal, a monoterpenoid in Zanthoxyl Fructus, on the intestinal absorption of digoxin in vitro and in vivo .Journal of Pharmaceutical Sciences. Volume 95, Issue 3, pages 552-560, March 2006
22. Ламбев, И. Принципи на медицинската фармакология. Мед. И физк.С., 2010, 37-47.
Lambev, I. Principles on medical pharmacology. Medicina I Fizjultura, Sofua, 2010, 37-47.
23. Yu, D. K. (1999) The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. J Clin Pharmacol, 39 (12), 1203-11
24. Gatmaitan ZC, Arias IM. Structure and function of P-glycoprotein in normal liver and small intestine. Adv Pharmacol 1993; 24: 77 - 97
25. Tanigawara, Y. (2000) Role of P-glycoprotein in drug disposition [In Process Citation]. Ther Drug Monit, 22 (1), 137-40.
26. Sugiyama, Y., Kushihara, H. & Suzuki, H. (1999) Kinetic and biochemical analysis of carrier-mediated efflux of drugs through the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers: importance in the drug delivery to the brain. J Controlled Release, 62 (1-2), 179-86.
27. Drach, J., Gsur, A., Hamilton, G., et al (1996) Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. Blood, 88 (5), 1747-54.
28. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств:клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарм, 2004. 28. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. M., Reafarm, 2004.
29. Finch Andrew, Peter Pillans P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. Aust Prescr 2014;37:137-94 Aug 2014DOI: 10.18773/austprescr.2014.050
30. Cott JM: Herb-drug interactions. CNS Spectrums 2001; 6:827-832
31. John A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). Clin Pharmacol Ther 1999; 66:338-345
32. Guerra M.C., Speroni E., Broccoli M., et al. Life Sci. 2000, 67(24) P. 2997-3006
33. Ръководство за лечение на дислипидемия.ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158, http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/DYSLIPguidelines-dyslipidemias-FT.pdf
Guide to the Treatment of Dyslipidemia.ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818 doi: 10.1093 / eurheartj / ehr158, http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/DYSLIPguidelines-dyslipidemias-FT.pdf
34. Ръководство за поведение на общопрактикуващия лекар при липидни нарушения /дислипидемии/. Комитет за изготвяне на Ръководства за поведение на общопрактикуващите лекари. Национално сдружение на общопрактикуващите лекари в България. Българско научно дружество по обща медицина, С., 2006
Guideline for general practitioner's behavior in lipid disorders / dyslipidemias /. Committee for the Preparation of Guides for General Practitioners' Behavior. National Association of General Practitioners in Bulgaria. Bulgarian Scientific Society of General Medicine, Sofia, 2006
35. Георгиев, Б.Класификация на калциеви антагонисти, наука кардиология, 2001, бр.5, 31-34 http://www.bg-cardio-foundation.com/pdf/2001/vol2_5_2001/security/calcium%20channel%20blockers_2001.pdf,
Georgiev, B. Classification of Calcium Antagonists, Science Cardiology, 2001, No.5, 31-34 http://www.bg-cardio-foundation.com/pdf/2001/vol2_5_2001/security/calcium%20channel%20blockers_2001.pdf,
36. Торбова, С. Н. Гочева, В. Сиракова, Р. Търновска, Т. Донова, В. Влахов, http://www.hapche.bg/sites/default/files/konsensusi/arterialna_hipertoniya_konsensus.pdf. Консенсус за моно - и комбинирана терапия на артериалната хипертония в България. Работна група на Дружеството на кардиолозите в България
Torbova, S. Gocheva, V. Sirakova, R. Tarnovska, T. Donovan, V. Vlahov, http://www.hapche.bg/sites/default/files/konsensusi/arterialna_hipertoniya_konsensus.pdf. Consensus for mono - and combined therapy of arterial hypertension in Bulgaria. Working group of the Society of Cardiologists in Bulgaria
37. Георгиев, Б. Гочева Н., И.Томов http://www.bg-cardio-foundation.com/pdf/2005/1/vol6_1%202005-digoxin.pdf
Наука кардиология, бр. 5, 2001
Georgiev, B. Gocheva N., I. Tomov http://www.bg-cardio-foundation.com/pdf/2005/1/vol6_1%202005-digoxin.pdf
Science Cardiology, 5, 2001

38. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jan;73(1):41-50.
39. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:317-326.
40. Piscitelli S.C., Burstein A.H., Chaitt D., Alfaro R.M., Falloon J. *Lancet.* 2000. 355. 547—548
41. Scott J. Brantley, Aneesh A. Argikar, Yvonne S. Lin, Swati Nagar, and Mary F. Paine. Herb—DrInteractions: Challenges and Opportunities for Improved Predictions Drug Metab Dispos. 2014 Mar; 42(3): 301–317. Published online 2014 Mar. doi: 10.1124/dmd.113.055236
42. Breidenbach, T., Kliem, V., Burg, M., et al (2000) Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*) [letter] [In Process Citation]. *Transplantation*, 69 (10), 2229-30.
43. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000;355(9203):548–9.
44. Wang Yun, Wai Man Gho, Franky L. Chan, Shiuan Chen, Lai K. Leung. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *British Journal of Nutrition.* Volume 99, Issue 2 pp. 303-310
45. Zhang S, Morris ME. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Mar;304(3):1258-67.
46. Съвременна фитотерапия, под ред. на чл.-кор. В.Петков, МФ, 1982 46. Contemporary phytotherapy, Under the edition of corr. member. V. Petkov, MF, 1982
47. Hellum BH, Nilsen OG: In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102:466-475, 2008.
48. Plouzek, C. A., Ciolino, H. P., Clarke, R., et al. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract. *Eur J Cancer*, 1999, 35 (10), 1541-1545.
49. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Jan;69(1):14-23.
50. Perloff MD, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Fexofenadine transport in Caco-2 cells: inhibition with verapamil and ritonavir. *J Clin Pharmacol.* 2002.;42(11):1269-74.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Илияна Янева, дм
НЦОЗА

E-mail i.yaneva@ncpha.government.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Iliana Yaneva, PhD
NCPHA

E-mail: i.yaneva@ncpha.government.bg

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ е много-профилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на инфекциозните и заразителните болести, здравето на населението /жените/децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храна и хранене, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

Отговорност на автора: Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на "Българско списание за обществено здраве". Авторите отговарят за всички части от материала си.

Научна етика: Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

Подаване на ръкописите: Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат A4). Материалите от български автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

ПОДГОТОВКА НА РЪКОПИСА

Придружително писмо: Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

Заглавна страница: Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.); Заглавие, имена на авторите и местоработата по време на изготвяне на материала; Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща; Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

Указания за оформление на материалите: Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде A4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

Резюме: За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

Ключови думи: Представят се след резюмето.

Таблицы: Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

Фигури: Всяка фигура се подава като отделен документ/файл. Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

Книгопис: Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст. В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби.

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of non-communicable and communicable diseases, population / women's/ children's health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters. The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) - represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

Author Responsibility: All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of Bulgarian Journal of Public Health. Authors are responsible for all parts of their paper.

Scientific Ethics: It is the authors' responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

Manuscript Submission: Materials may be submitted by e-mail or on CD/diskette and as a hard copy (2 copies, A4 format). Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors - only in English.

MANUSCRIPT SUBMISSION DIRECTIONS

Cover Letter: The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

Title Page: Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.); Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created; Corresponding author's name, mailing address, telephone number, e-mail; Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

Directions: Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

Abstract: For research articles, provide a structured abstract, with headings for Background, Methods, Results, and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (eg, methodology papers). Abstracts are limited to 250 words.

Key words: After the abstract key words should be provided.

Tables: Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

Figures: Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

References: References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text. Reference numbers in the text should be in parenthesis. 1,5 space the references.

