

# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2022 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Анализ на употребата на лекарства за лечение на спинална мускулна атрофия в България

Янна Хайвазова, Анна Петкова, Зорница Миткова, Мария Камушева

Катедра „Организация и икономика на фармацията“,  
Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

### Резюме

**Цел:** Целта е да се анализира употребата на лекарства за спинална мускулна атрофия (СМА), реимбурсирани в България.

**Материали и методи:** Проведено е ретроспективно количествено проучване на лекарствената употреба (ЛУ) в България на лекарствени продукти за лечение на СМА, заплатени от Национална здравноосигурителна каса (НЗОК), за периода 2020 – 2021 г.

**Резултати:** Реимбурсираните лекарства за лечение на СМА към юли 2022 г. са nusinersen и risdiplam. Risdiplam е включен в Позитивния лекарствен списък в края на 2021 г., като към момента не са налични данни за употребата и затова не е обект на проучването. Разходите за лечение с nusinersen, заплатани от НЗОК, са 14 951 090.40 лв. през 2020 г. и 25 099 009.10 лв. през 2021 г., като тенденцията е за увеличаване в следващите 2 години. Лекарствената употреба, измерена чрез ДДД/1000 души/ген, също нараства – 0.0043 ДДД/1000 души/ген през 2020 г. и 0.0077 ДДД/1000 души/ген през 2021 г.

**Заклучение:** Проучването показва ръст в реимбурсираната сума на nusinersen през 2021 г. спрямо 2020 г., с пик в третия триместър на годината. Ръст се наблюдава и в относителния показател ДДД/1000 души/ген за 2021 г. Необходимо е последващо анализиране на ЛУ след започване на реалното заплащане на risdiplam от НЗОК от началото на 2022 г.

**Ключови думи:** nusinersen, спинална мускулна атрофия, реимбурсиране, ДДД

## Analysis of the medicines utilization drugs for treatment of spinal muscular atrophy in Bulgaria

Yanna Hayvazova, Anna Petkova, Zornitsa Mitkova, Maria Kamusheva

Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

### Abstract

**Aim:** The aim was to analyze the medicines utilization for spinal muscular atrophy (SMA) reimbursed in Bulgaria.

**Materials and Methods:** We conducted a retrospective quantitative study of medicines utilization for the treatment of SMA in Bulgaria, paid for by the National Health Insurance Fund (NHIF), for the period 2020-2021.

**Results:** The reimbursed medicines for the treatment of SMA are nusinersen and risdiplam (data to July 2022). Risdiplam is included in the Positive medicine list at the end of 2021, as no data are currently available and it is not the subject of the study. The cost of nusinersen treatment paid by the NHIF is BGN 14 951 090.40 in 2020 and BGN 25 099 009.10 in 2021, with an increasing trend in the next 2 years. Medicines utilization as measured by DDD/1000people/day is also increasing, 0.0043 DDD/100/day in 2020 and 0.0077 DDD/1000/day in 2021.

**Conclusion:** The study shows an increase in the reimbursed amount of nusinersen in 2021 compared to 2020, with a peak in the third trimester of the year. Growth is also observed in the relative indicator of DDD/1000/day in 2021. Further analysis of medicines utilization is needed once the actual payment of risdiplam by the NHIF starts in early 2022.

**Keywords:** nusinersen, spinal muscle atrophy, reimbursement, DDD

### Кореспонденция:

Доц. Мария Камушева, гф  
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

### Correspondence:

Assoc. Prof. Maria Kamusheva, PhD  
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

## Въведение

Спиналната мускулна атрофия (СМА) е рядко невромускулно заболяване, което е част от заболяванията на долния моторен неврон. Състоянието се причислява към голяма група генетични заболявания, за които са характерни дегенерация на периферните алфа мотоневрони в предните рога на гръбначния мозък и в двигателните ядра на краниалните нерви, водещи до прогресираща мускулна слабост и атрофии [1]. Изявява се като хипотония и слабост, резултат от лезии на моторните неврони на предния рог на гръбначния мозък, най-вече на долните моторни неврони на мозъчния ствол и гръбначния мозък [2]. Слабостта е обикновено симетрична, предимно проксимална, със запазена сетивност, характерни са отслабени или липсващи сухожилно-надоксални рефлексии. Слабостта засяга в по-голяма степен долните крайници и степента на изразеност зависи от възрастта, в която се появява заболяването. Според възрастта и клиничните прояви СМА може да бъде класифицирана в три типа, както е посочено в Таблица 1 [2].

Освен описаните типове може да идентифицира и четвърти тип СМА с начало в зрелостта. Заболяването протича леко, като проявите започват в средата на тридесетте години. Мускулната слабост прогресира бавно, което е предпоставка индивидите със СМА тип 4 да запазват подвижността си и да живеят пълноценно [3]. Симптомите на СМА зависят от вида на заболяването. В общия случай засегнатите индивиди изпитват загуба на мускулен тонус, затруднена подвижност и слабост, които се задълбочават с напредване на възрастта. Заболяването сериозно засяга мускулите в близост до торса и шийната област, като някои от пациентите никога не могат да ходят и да стоят

изправени, докато при други тези способности се губят с прогресията на болестта [3].

Терапията на СМА се провежда с лекарствени продукти, стимулиращи синтеза на SMN протеина. Лечението с nusinersen се прилага за деца на възраст от две до дванадесет години. Приложението е чрез интратекално инжектиране [4]. Друг продукт за лечение на СМА е risdiplam, прилаган перорално. Той също е модификатор на сплайсинга (SMN2) на мРНК. Въпреки това, за разлика от nusinersen, той се прилага перорално, а не чрез инжектиране и е първият и единствен лекарствен продукт за СМА, който пациентите могат да приемат в амбулаторни условия, без лекарско наблюдение [5]. Nusinersen е модифициран антисенс олигонуклеотид, който се свързва с интрона, следващ екзон 7 в пре-информационната РНК на SMN2. По този начин модулира сплайсинга на мРНК, за да включи екзон 7 и за да се синтезира по-голямо количество пълноверижан SMN протеин (моторен неврон за оцеляване) [1]. Прилага се интратекално, чрез лумбална пункция в доза 12 мг (5 мл), като лечението трябва да започне веднага след откриване на заболяването, задължително преминава под наблюдението на специалист и се прилага от такъв. Лечението започва с натопарващи дози в дни 0, 14, 28 и 63. Следват поддържащи дози на всеки четири месеца [4, 6]. Nusinersen е значителен терапевтичен напредък и е първата възможност за забавяне на прогресията на заболяването. Редица клинични изпитвания са показали ефикасността и поносимостта му и постигането на по-добри клинични резултати след употребата му в сравнение с плацебо. Въпреки очакваното значително увеличение на бюджета за лечение на СМА, nusinersen предоставя нови възможности за лечение на деца със СМА и иновативен болест-модифициращ

Таблица 1. Клинична класификация на СМА

СМА тип	Възраст на начало	Най-добра функция	Смъртен изход при естествен ход	Типични прояви
Тип I (тежка) Болест на Werdnig-Hoffman	0 – 6 мес.	Никога не седи	< 2 год.	Обща слабост и хипотония, нарушен контрол на главата, слаб плач и кашлица, трудности при преглъщане и справяне с орална секреция, ранна заболяемост поради дихателна недостатъчност и аспирационна пневмония
Тип II (междинна)	7 – 18 мес.	Никога не стои	> 2 год.	Забавено моторно развитие, лошо нагъване на телото, слаба кашлица, фин тремор на ръцете, контрактури на ставите и сколиоза
Тип III (лека) Болест на Kugelberg-Welander	> 18 мес.	Стои и върви	В зрелостта	Вариабилна мускулна слабост и крампи, претоварване на ставите, загуба на способността за ходене в някой момент от живота

подход към неудовлетворените медицински нужди на пациентите и техните семейства [7].

Лекарствената употреба е последният етап от лекарство-снабдителния процес. Тя е сложен, многоаспектен и опосредстван процес, в който участват лекарите и фармацевтите, производителите на лекарства, разпространителите, регулаторните органи и пациентите. Тъй като употребата се различава между отделните държави, нейното измерване и количествено определяне дава информация за реалното разпространение на заболяванията на национално ниво и възможностите на здравната система да осигури физически и финансов достъп на пациентите [8].

Целта на настоящата разработка е да се анализира употребата на лекарствените продукти, реимбурсирани от Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) за лечение на пациенти със СМА в България, като е обхванат периода след включване на първия лекарствен продукт за СМА в Позитивния лекарствен списък у нас.

### Материал и методи

За целите на анализа на лекарствената употреба за лечение на СМА в България е проведено ретроспективно количествено проучване на лекарствени продукти, заплатени от НЗОК, за периода 2020 – 2021 г. Според официалните данни, публикувани от НЗОК, е проведен анализ на информацията за броя реимбурсирани опаковки и реимбурсната сума, която е абсолютен показател на лекарствената употреба [9]. Данните за броя население са използвани от публикуваната официална информация от сайта на Националния статистически институт (НСИ) [10]. Изчислен е относителният показател дефинирана дневна доза за 1000 души на ден (DDD/1000 жители/дневно) съгласно следната формула [11]:

$$\frac{\text{DDD}}{1000} \text{ души} = \frac{\text{Продажба в мг} \div \text{DDD}}{\text{брой население} \times 365} \times 1000$$

Извършено е екстраполиране на реимбурсираните разходи за следващия 2-годишен период с функцията TREND в Microsoft Excel.

### Резултати и обсъждане

Реимбурсираните лекарства за лечение на СМА към юли 2022 г. са nusinersen и risdiplam. Risdiplam е включен в Позитивния лекарствен списък в края на 2021 г., като към момента не са налични данни за употребата и затова този лекарствен продукт не е обект на проучването. Лекарственият продукт с INN nusinersen се предписва за лечение в съответствие с изискванията за провеждане на лечение на 5q SMA в извънболнична помощ, публикувани на интернет страницата на НЗОК. Съгласно посочените изисквания медицинската

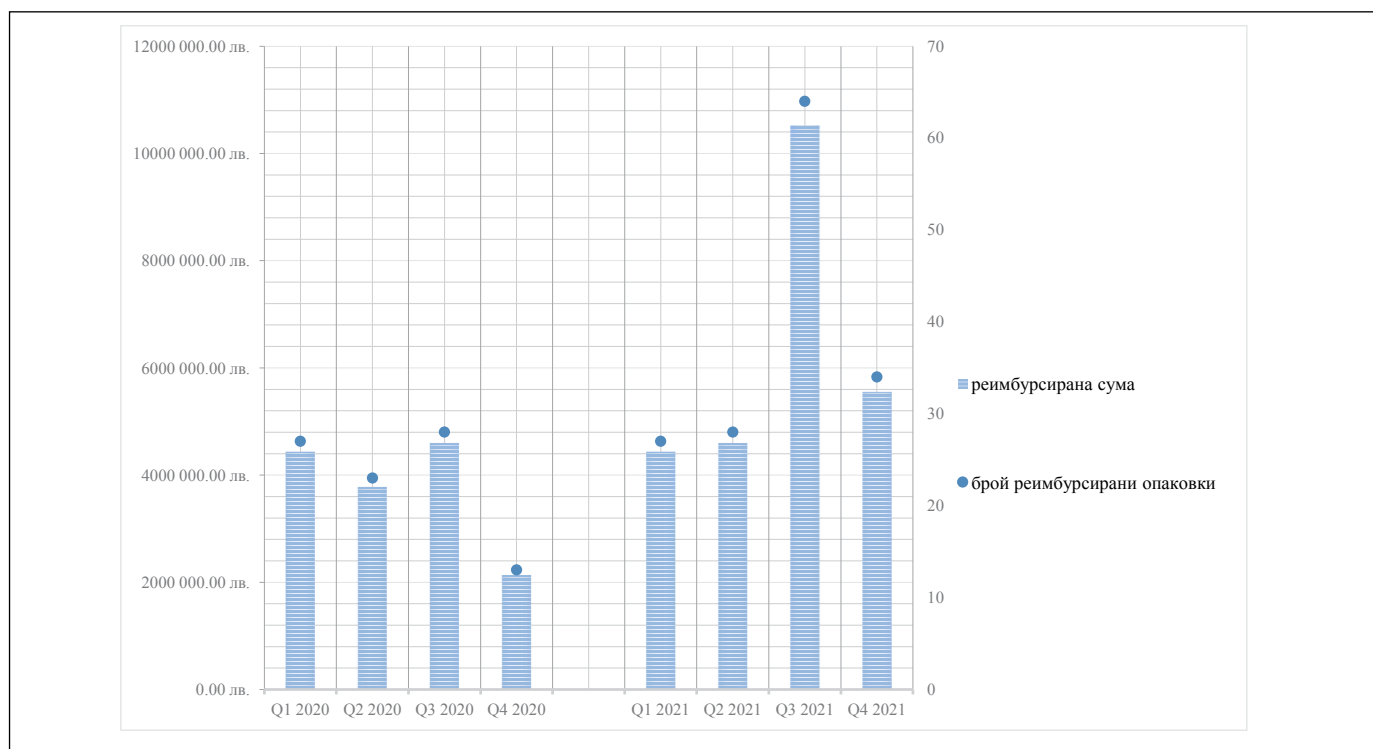
дейност по интраатекално приложение на nusinersen се осъществява в три лечебни заведения в София и едно в Пловдив. Отпускането на лекарствения продукт nusinersen се осъществява в аптеки в София и Пловдив в непосредствена близост до лечебните заведения. При утвърден с решение на управителя на НЗОК „Протокол за предписване на лекарства, заплащани от НЗОК (РЗОК)” в аптеката се представят протокол и рецептурната бланка в деня преди или в самия ден на хоспитализацията на пациента [6].

Въз основа на данните от НЗОК броят на изписаните и отпуснатите опаковки лекарствен продукт с INN nusinersen достига максимум от 64 броя през периода юли – септември на 2021 г. (Фигура 1) Разходите за лечение с nusinersen, заплащани от НЗОК, са 14 951 090.40 лв. през 2020 г. и 25 099 009.10 лв. през 2021 г., като тенденцията е за увеличаване в следващите 2 години при запазване на настоящата ситуация – липса на алтернативи и увеличаване на броя на пациентите (Фигура 2). Необходимо е обаче последващо анализиране на лекарствената употреба предвид включването на risdiplam в Позитивния лекарствен списък и очакваното включване на пациенти на лечение с него от началото на 2022 г., което безспорно ще доведе до промяна в употребата на nusinersen. Лекарствената употреба, измерена чрез ДДД/1000 души/ден, също нараства – 0.0043 ДДД/1000 души/ден през 2020 г. и 0.0077 ДДД/1000 души/ден през 2021 г. (Фигура 3).

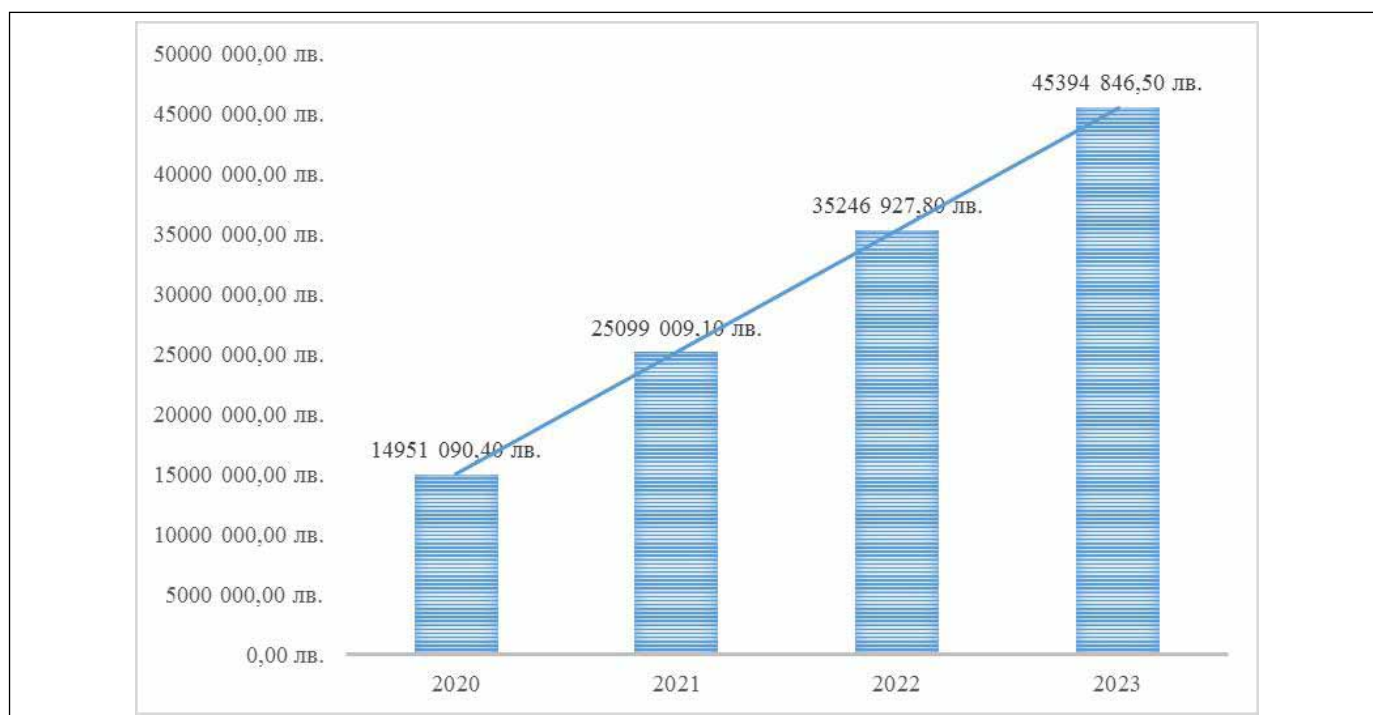
Проучването показва ръст в реимбурсираната сума на nusinersen през 2021 г. спрямо 2020 г., с пик в третия триместър на годината. Ръст се наблюдава и в относителния показател ДДД/1000 души/ден за 2021 г.

В научната литература броят на публикуваните количествени проучвания, оценяващи лекарствената употреба на nusinersen, е ограничен. Проучване от 2022 г. обобщава и анализира рамката на китайската национална система за редки болести. Проучени са наличността и достъпността на 79 одобрени лекарства сираци въз основа на списъка с редките болести в Китай в 30 водещи провинциални институции от 2017 до 2020 г. Наличността е определена ежегодно на 3 нива (свободен пазар, лечебно заведение), а достъпността е представена чрез сравняване на разходите за ДДД с доходите на глава от населението на населението в различните региони на страната. Авторите установяват, че средните единични цени на лекарствата варират в интервала между 0.00015 долара/mg (hydroxyurea) и 8 574.8 долара/mg (nusinersen) [12].

Регула проучвания разглеждат доказателствата, подкрепящи употребата на nusinersen и отразените препоръки в различните терапевтични ръководства. Цел на проучване е да се определи нивото на доказателствата за употребата на nusinersen за лечение на СМА и да се направи преглед на клиничните съображения относно употребата.



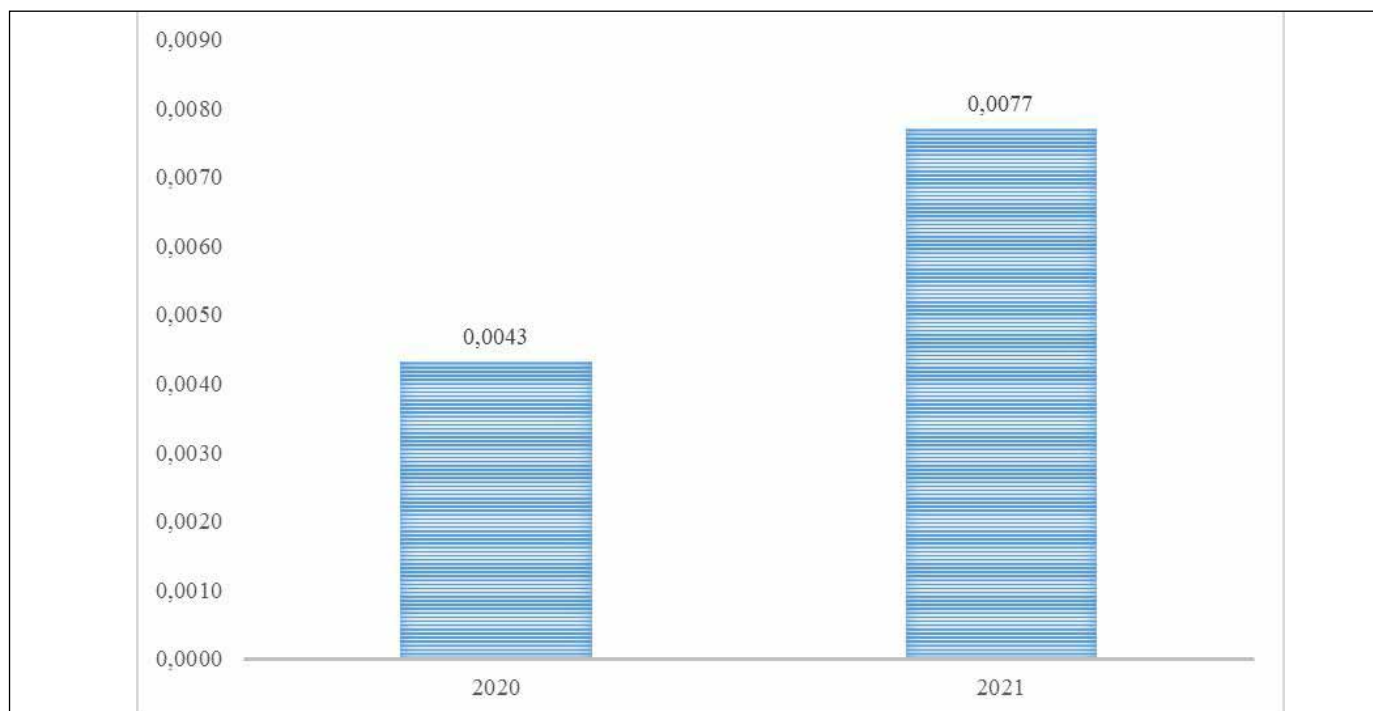
Фигура 1. Реимбурсирана стойност и брой реимбурсирани опаковки nusinersen за анализирания период от време 2020 – 2021 г.



Фигура 2. Очаквани разходи за nusinersen

Идентифицирани са четири публикувани клинични изпитвания, 3 от които са оценени над клас IV. Съществуват доказателства от клас III, че при кърмачета с хомозиготни делеции или мутации на SMN1 nusinersen подобрява вероятността за преживяемост без постоянна вентилация на 24 месеца. Съществуват доказателства от клас I, че при

доносени бебета със SMA и 2 копия на SMN2 лечението с nusinersen, започнато при лица на възраст под 7 месеца, води до по-добър отговор и по-висока честота на преживяемост без събития. Съществуват доказателства от клас I, че при деца на възраст 2-12 години с начало на симптомите на SMA след 6-месечна възраст nusinersen води до по-



Фигура 3. Сравнение на ДДД/1000 души/ген за 2021 и 2022 г.

голямо подобрение на двигателната функция на 15 месеца в сравнение с фиктивната контрола. Авторите заключават, че понастоящем доказателствата за ефикасност са най-високи при лечението на СМА в детска и бебешка възраст в ранната и средната симптоматична фаза. Въпреки че одобрените индикации за употреба на nusinersen в Северна Америка и Европа са широки, реимбурсирането от страна на платеща за популации извън тези в клиничните изпитвания се различава. Доказателствата, наличността, цената и предпочитанията на пациентите оказват влияние върху вземането на решения относно употребата на nusinersen [13].

Проведено търсене в MEDLINE и CENTRAL с цел проучване на настоящите данни за лечение с nusinersen при пациенти със СМА идентифицира четири статии, включително две рандомизирани контролирани проучвания от фаза 3, едно отворено клинично проучване от фаза 2 и едно отворено клинично проучване от фаза 1. Измерителите на крайните резултати се отнасят до подобрение на двигателната функция и основните етапи, както и до преживяемост без събития и преживяемост. Резултатите от тези изпитвания потвърждават клиничното значимо подобрение, дължащо се на лечението с интратекален nusinersen при пациенти с ранна и късна СМА, въпреки че това не възстановява функцията, подходяща за възрастта. Интратекалният nusinersen има приемлива безопасност и поносимост. Необходими са и продължават да се провеждат допълнителни изпитвания относно дългосрочните ефекти и аспектите на безопасността, както и изпитвания, включващи по-широки категории СМА и възрастови категории [14].

### Заклучение

Терапията на СМА с nusinersen води до забавяне на прогресията на заболяването. Данните от НЗОК за 2020 и 2021 г. показват ръст в лекарствената му употреба. Ръст се наблюдава и в относителния показател ДДД/1000 души/ген за 2021 г., което потвърждава осигуряването на физически и финансов достъп до терапия на пациентите в България. Необходим е последващ анализ на лекарствената употреба за nusinersen и risdiplam и оценка на факторите, които я повлияват.

### Библиография

1. Фармако-терапевтично ръководство за лечение на неврологичните заболявания. Източник: [https://www.ncpr.bg/images/Naredbi\\_za\\_priemane\\_na\\_FTR/23.10.2019/Naredba\\_7\\_FTR\\_nervni\\_bolesti\\_3\\_10\\_2019-red\\_compressed.pdf](https://www.ncpr.bg/images/Naredbi_za_priemane_na_FTR/23.10.2019/Naredba_7_FTR_nervni_bolesti_3_10_2019-red_compressed.pdf)
2. Диагностични процедури и грижи при новодиагностицирани пациенти със спинална мускулна атрофия (СМА). Available from: [https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/09/Bulgarian-sma\\_soc\\_bg-134.pdf](https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/09/Bulgarian-sma_soc_bg-134.pdf)
3. Cleveland clinic: SMA. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14505-spinal-muscular-atrophy-sma>
4. Spinraza; INN nusinersen. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public\\_bg.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_bg.pdf)
5. Zhu X. Comparison of Nusinersen and Evrysdi in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. E3S Web of Conferences 271, 03035 (2021) ICEPE 2021.
6. НЗОК. Указания Spinraza. Източник: [www.nhif.bg](http://www.nhif.bg)
7. Kamusheva M, Dimitrova M. Clinical and economic assessment of nusinersen: the Bulgarian perspective. Expert Opin Orphan Drugs. 2020; 8:10,403-415.
8. Учебник по социална фармация и фармацевтично законодателство. Под редакцията на проф. Г. Петрова, 2017.

9. Национална здравноосигурителна каса. Източник: <https://www.nhif.bg/page/218>
10. Национален статистически институт. Източник: <https://www.nsi.bg/bg/content>
11. Методика за изчисляване на DDD/1000 души/ген спорег СЗО. Available from: [https://www.whocc.no/use\\_of\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/)
12. Qiao L, Liu X, Shang J, et al. Evaluating the national system for rare diseases in China from the point of drug access: progress and challenges. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Sep 10;17(1):352.
13. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Nov 13;91(20):923-933.
14. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg.* 2019 Dec;119(4):523-533.