



ОСНОВНИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ СВЪРЗАНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ПРЕДПОЧИТАНИЯТА НА ЛЕКАРИТЕ ПРИ НАЗНАЧАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ОЦЕНКАТА НА ЕФИКАСНОСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

Основни епидемиологични рискови фактори свързани с множествена склероза и предпочитанията на лекарите при назначаване на лечение в зависимост от оценката на ефикасността на лекарствените продукти

Акценти

Разпространението на множествената склероза (МС) се е увеличило през последните петдесет години в много страни. Настоящата честота в България се оценява на около 44,5 диагностицирани случаи на 100 000 души население. Увеличението на честотата на МС вероятно се дължи основно на подобрена преживяемост и по-рано откриване.

Въпреки сравнително ниската си честота, МС е представлява интерес за фармацевтичните компании поради хроничния характер и липсата на етиологично лечение.

Пристъпно-ремитентната МС (ПРМС) е най-честата форма и не е изненадващо, че най-голям брой лекарствени продукти са одобрени за лечение на тази форма. ПРМС е по-малко рискова и притежава по-висок потенциал за навлизане на пазара на нови продукти в сравнение с прогресивните подтипове.

Key epidemiologic risk factors associated with multiple sclerosis and physician's preferences for treatment depending on the assessment of drugs efficacy

Highlights

The prevalence of multiple sclerosis (MS) has increased over the last half century in many countries. The current prevalence of MS in Bulgaria is estimated at approximately 44.5 diagnosed cases per 100,000 people. The increase in MS is likely the result of improved survival and earlier detection among other factors.

Despite a relatively small population, MS is an attractive target for drug company due to its chronic nature and lack of curative treatments.

Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) is the most prevalent subtype of MS and this is unsurprising as it has the greatest number of agents approved for its management. RRMS is a less risky and more appealing route to market compared to progressive subtypes.

According to global market analysis Avonex and

Според анализите на световния пазар Avonex и Betaferon са най-често предписваните болест-модифициращи средства (БМС) поради утвърденото им пазарно присъствие. Останалите продукти трябва да докажат предимствата си пред тези средства, за да могат да се конкурират ефективно на пазара на МС.

Монотерапията с БМС остава основна при лечението на МС, а симптоматичните средства се използват при една трета от болните с МС.

Субективното възприятие на болния за липса на ефикасност или лоша поносимост са най-честите причини за прекратяване на лечението, т.е. компаниите трябва да намерят възможности за подобряване на поносимостта.

След години на ограничени терапевтични възможности, одобряването на Gilenya (Novartis) предоставя на болните с МС възможност за по-щадяща терапия. Тъй като конкуренцията се засилва, неинвазивните начини на лечение трябва да са способни да покрият и други фактори, като напр. ефикасност.

Липсват актуализирани и официално признати указания за продължителното приложение на DMTs при множествена склероза. Тъй като броят на БМС се увеличава, разработването на актуални официални указания за множествена склероза и алгоритми за лечение ще се превърне в приоритет за клиничната практика.

Betaferon are the most commonly prescribed disease-modifying therapies (DMTs) in MS, benefitting from established market presence. Other drugs should be seeking to demonstrate advantage on these therapies in order to compete effectively in the MS market.

While monotherapy with DMTs remains the mainstay of MS treatment, symptomatic therapies are used in one third of patients with MS.

With perceived lack of efficacy or non-compliance being the most common cause of treatment discontinuation, namely companies must find opportunities to improve compliance rates.

Beginning with the approval of Gilenya (Novartis, MS patients are experiencing the arrival of less invasive treatment options after numerous years of limited therapeutic options. As competition intensifies, less invasive modes of administration must be able to compete on other factors, such as efficacy.

There are no current official guidelines for the chronic DMTs of multiple sclerosis. As the number of disease-modifying treatment options increases, the development of actual official multiple sclerosis clinical guidelines and treatment algorithms will become a high priority.

Ключови въпроси

Какви са основните повлияващи множествената склероза фактори, които определят увеличаване на честотата на случаите и как те се променят?

Кои БМС са най-често предписваните?

Как различните характеристики на профила на лекарствата в повлияват решението на невролозите?

Кои са най-важните незадоволени нужди при лечението на множествена склероза?

Как пациенти с множествена склероза преминават по терапевтичния път и какви насоки за лечение трябва да се препоръчат?

Кой е клиничния златен стандарт и как другите лекарства трябва да се сравняват с него, за да наложат добро пазарно присъствие?

До каква степен симптоматичните терапии проникват на пазара и какво може да се направи, за да се увеличи техния дял?

Какви са водещите причини за лоша поносимост на лечението при МС, какво е отражението им и какво може да се направи за тяхното минимизиране?

Какъв е ключът да се идентифицират възможностите за намаляване на отказа от лечение при МС?

Как невролозите оценяват ефикасността и поносимостта на Gilenya?

Key questions

What are the major influencing factors for multiple sclerosis that drive the trend in prevalent cases and how are they changing?

Which DMTs are the most commonly prescribed? How do different attributes of a drug's profile influence neurologists' prescribing decisions?

What are the most important uncovered needs in multiple sclerosis treatment?

How do multiple sclerosis patients progress through the care pathway and what do the treatment guidelines recommend?

What is the clinical gold standard and how do other drugs have to compare to this to establish good market presence?

To what extent are symptomatic therapies penetrating the market and what can be done to increase this?

What are the leading factors and impacts of non-compliance in MS and what can be done to minimize it?

What is the key to identify opportunities to reduce the discontinuation rates in MS?

How do neurologists perceive the efficacy and tolerability of Gilenya?

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
Изследователски задачи и хипотези	6
Методология на изследването	8
Обща структура на изследването	10
ЧАСТ 1	11
Проучване по документи	11
Основни изводи от предходно статистическо изследване на състоянието на практики , свързани с лечението на МС	57
ЧАСТ 2	69
Инструменти за обработка на данните	69
Обща структура на извадката	72
Първи раздел	75
Честота на случаите на МС в пактиките на респондентите	75
Промени в честотата на формите на МС	76
Честота на случаите с КИС	82
Изводи по първи раздел	87
Втори раздел	89
Начини за насочване на болните към специализирана неврологична помощ	89
Продължителна ефективност на БМС	103
Честота на придружаващи заболявания при болни с МС	106
Изводи по втори раздел	107
Трети раздел	110
Възможности за ранно начало на терапията при МС	110
Оценка на ефективността на БМС при ПРМС	126
Оценка на ефективността на БМС по предварително зададени критерии	143
Предпочитан избор на БМС при нелекуван болен	164
Изискванията на НЗОК като фактор повлияващ избора на БМС	169
Ефективност на БМС при други клинични форми на МС	172
Честота на промени в лечението	177
Оценка на ефективността на иновативните лекарствени продукти	186
Бариери пред правилното провеждане на лечението при болни с МС	194
Оценка на допълнителни фактори, повлияващи избора на лечение при МС	200
Изводи по трети раздел	207
ЧАСТ 3	216

Инструменти за обработка на данните	216
Обща структура на извадката	217
Първи раздел	222
Задоволство от провежданото лечение	222
Необходимост от честа промяна на лекарствата	227
Странични реакции	231
Честота на посещения при невролог	232
Фактори, които възпрепятстват правилното провеждане на лечението	235
Изводи по първи раздел	247
Втори раздел: персистираща симптоматика	249
ПРИЛОЖЕНИЯ	253



ПРИМЕРНИ СТРАНИЦИ

продължителност на болестта, местоживеене, месечен доход, образование, ред за отпускане на лекарства по линия на НЗОК, аптечно снабдяване.

Необходимо е да се оцени мнението на невролозите по отношение на оралните БМС при съпоставяне на риск – полза в съответствие с указанията на ЕМЕА.



Методология на изследването:

- ☒ Кабинетно проучване по литературни данни и обобщаване на резултатите от предходно изследване на практиките свързани с лечението на МС с цел изработване на концептуален модел на обекта на изследване и опорни точки за разработване на анкетните карти.
- ☒ Разработване на въпросник за индивидуални дълбочинни интервюта. Въпросите във въпросника на лекаря са обособени в четири блока: “Въпроси, свързани с епидемиологията на болестта”, “Въпроси, свързани с протичането на болестта”, “Въпроси, свързани с лечението на болестта” и “Демографски въпроси”. Въпросите във въпросника за пациента са обособени в четири блока: „Въпроси, свързани с лекарствата“, Въпроси, свързани с осигуряването на лекарства“, „Въпроси, свързани с болестта“ и „Демографски въпроси“. Форматът на въпросите е и от трите възможни типа – отворени, затворени и въпроси с отговори-скали за измерване. Отворени въпросите са използвани за всички въпроси, предразполагащи отговори с голяма вариативност. При затворените въпроси е налице принудителност на избора, поради по-коректното въвеждане и обработка на данните. При въпросите с отговори-скали се използва рангова скала от 0 до 10, която е предпочетена, защото позволява достатъчно голяма вариативност на отговорите и предполага коректни резултати с числова стойност.
- ☒ Метод за събиране на данните: анкета на работното място на респондентите без участие на интервюиращо лице. Този метод за събиране на данни е избран по няколко основни причини: анонимността на анкетата увеличава честността на респондентите; дистанцираността на интервюиращия позволява повече време за размисъл на респондентите, а това увеличава коректността на попълваните данни; елиминира се възможността за грешка от страна на интервюиращия. При събирането на



ОБЩА СТРУКТУРА НА ИЗВАДКАТА: ЛЕКАРИ НЕВРОЛОЗИ



Изследването е осъществено сред лекари невролози от четири от университетските болници в България – СБАЛПП „Свети Наум“ София, УМБАЛ „Света Марина“ Варна и УМБАЛ „Свети Георги“ Пловдив.

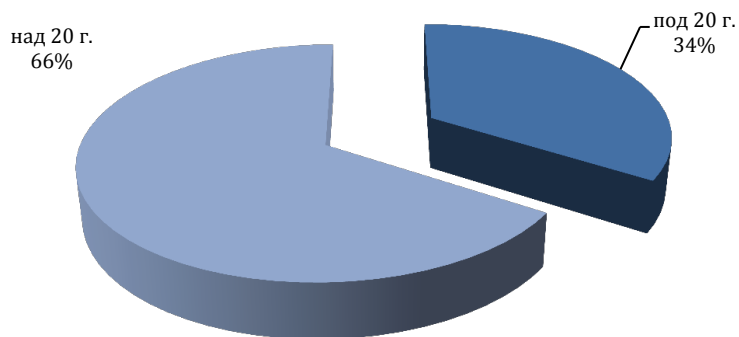
Броят на респондентите от всяка болница е представен на таблица 2.1.

Лечебно заведение	брой лекари в анкетата
СБАЛНП „Свети Наум“ София	20
УМБАЛ „Света Марина“ Варна	15
УМБАЛ „Свети Георги“ Пловдив	15

Таблица 2.1. Разпределение на респондентите по райони.

Най-общата картина на участвалите в наблюдението лекари невролози е следната:

- ☒ Разпределение по пол: в анкетата са участвали 30 мъже, а броят на жените е 20.
- ☒ Разпределение по години опит: Разпределението на респондентите по години професионален опит е представено на графика 2.1.



Графика 2.1. Разпределение на респондентите по години професионален опит.

По-голямата част (66% от анкетираните) посочват, че имат професионален опит над 20 години, 34% от анкетираните са с опит под 20 г. (гр. 2.1). Оформените две групи позволяват при анализа на резултатите да бъде



цялостна извадка			
xi	fi	xi.fi	(x- xi) ² . fi
0	2	0	50
1	0	0	0
2	0	0	0
3	1	3	4
4	0	0	0
5	1	5	0
6	38	228	38
7	8	56	32
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
5	50	292	124
средна аритметична			5.8
s ²			2.5
Tv			4.2
G			1.6
нова средна аритметична			6.1

Дисперсионен анализ на извадката: мода в разпределението на величините в ранговия ред е оценка 6, след определяне на S² и доверителен интервал, елиминиращ оценки 0 до 3 и оценки 8 до 10, се изчислява нова $\bar{x}_{пр}=6,1$, която съвпада с модата в разпределението на величините. Следователно характеристика на разпределението на величините, имаща достоверност за генералната съвкупност е $m=6$.

Таблица 2.93. Оценка на степента на предпочитание към Rebif при нелекуван до момента болен.

В. Оценка на предпочитанието към Avonex при нелекуван до момента болен

Количествен анализ

Резултатите от дисперсионния анализ сме представили на таблица 2.94.

цялостна извадка			
xi	fi	xi.fi	(x- xi) ² . fi
0	0	0	0
1	0	0	0
2	2	4	18
3	1	3	4
4	0	0	0
5	0	0	0
6	4	24	4
7	32	224	128
8	9	72	81
9	2	18	32
10	0	0	0
5	50	345	267
средна аритметична			6.9
s ²			5.4
Tv			4.6
G			2.3
нова средна аритметична			7.2

Дисперсионен анализ на извадката: мода в разпределението на величините в ранговия ред е оценка 7, след определяне на S² и доверителен интервал, елиминиращ оценки 0 до 4 и оценка 10, се изчислява нова $\bar{x}_{пр}=7,2$, която съвпада с модата в разпределението на величините. Следователно характеристика на разпределението на величините, имаща достоверност за генералната съвкупност е $m=7$.

Таблица 2.94. Оценка на степента на предпочитание към Avonex при нелекуван до момента болен.



Основни епидемиологични рискови фактори свързани с множествена склероза и предпочитанията на лекарите при назначаване на лечение в зависимост от оценката на ефикасността на лекарствените продукти

B1				B2				B2			
xi	fi	xi.fi	(x-xi) ² .fi	xi	fi	xi.fi	(x-xi) ² .fi	xi	fi	xi.fi	(x-xi) ² .fi
0	19	0	475	0	10	0	250	0	12	0	300
1	8	8	128	1	5	5	80	1	1	1	16
2	0	0	0	2	0	0	0	2	3	6	27
3	4	12	16	3	2	6	8	3	2	6	8
4	1	4	1	4	2	8	2	4	1	4	1
5	1	5	0	5	1	5	0	5	2	10	0
6	2	12	2	6	3	18	3	6	1	6	1
7	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0
8	0	0	0	8	0	0	0	8	0	0	0
9	2	18	32	9	0	0	0	9	0	0	0
10	3	30	75	10	2	20	50	10	4	40	100
5	40	89	729	5	25	62	393	5	26	73	453
средна аритметична			2.2	средна аритметична			2.5	средна аритметична			2.8
S ²			18.7	S ²			16.4	S ²			18.1
Tv			-2.1	Tv			-1.6	Tv			-1.4
G			4.3	G			4.0	G			4.3
нова средна аритметична			1.2	нова средна аритметична			1.8	нова средна аритметична			1.5

Таблица 3.18. Оценка на факторите, възпрепятстващи лечението – изисквания на НЗОК. Сравнителен анализ по показател В (давност на болестта).

C1				C2			
xi	fi	xi.fi	(x-xi) ² .fi	xi	fi	xi.fi	(x-xi) ² .fi
0	21	0	525	0	20	0	500
1	10	10	160	1	4	4	64
2	2	4	18	2	1	2	9
3	6	18	24	3	2	6	8
4	1	4	1	4	3	12	3
5	3	15	0	5	1	5	0
6	4	24	4	6	2	12	2
7	0	0	0	7	0	0	0
8	0	0	0	8	0	0	0
9	2	18	32	9	0	0	0
10	7	70	175	10	2	20	50
5	56	163	939	5	35	61	636
средна аритметична			2.9	средна аритметична			1.7
S ²			17.1	S ²			18.7
Tv			-1.2	Tv			-2.6
G			4.1	G			4.3
нова средна аритметична			1.6	нова средна аритметична			1.2

Таблица 3.19. Оценка на факторите, възпрепятстващи лечението – изисквания на НЗОК. Сравнителен анализ по показател С (давност на лечението).

