

РИТУКСИМАБ У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА РЕУМАТОИДНИМ АРТРИТИСОМ КОЈИ НЕ РЕАГУЈУ НА БИОЛОШКУ ТЕРАПИЈУ ПРВЕ ЛИНИЈЕ: УТИЦАЈ НА БУЏЕТ РЕПУБЛИЧКОГ ФОНДА ЗА ЗДРАВСТВЕНО ОСИГУРАЊЕ СРБИЈЕ

Слободан М. Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH FAILURE TO THE FIRST BIOLOGIC DRUG: IMPACT ON REPUBLIC FUND FOR HEALTH INSURANCE IN SERBIA

Slobodan M. Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 2.1.2013.

Прихваћен/Accepted: 20.1.2013.

САЖЕТАК

С обзиром на високе цене биолошких препарата, употреба економски повољнијег препарата код оболелих од реуматоидног артритиса код којих примена првог биолошког лека није била ефикасна би могла имати веома повољан ефекат на буџете фондова здравственог осигурања. Циљ ове студије је анализа утицаја који би на буџет Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО) имала примена ритуксимаба уместо етанерцепта, друге економски најповољније биолошке терапије за пацијенте са реуматоидним артритисом који нису реаговали на први биолошки лек. За потребе ове студије конструисан је Марковљев модел са 5 стања, трајањем циклуса 6 месеци и временским хоризонтом од 4 године. Коришћена је перспектива РФЗО-а, и израчунат је утицај примене ритуксимаба уместо етанерцепта на буџет РФЗО-а.

Примена ритуксимаба уместо етанерцепта код оболелих од реуматоидног артритиса код којих примена првог биолошког лека није била ефикасна, и то код свега 20% таквих болесника у Србији, доводи до апсолутне

годишње уштеде од 144.115.218,09 ± 431.906.009,46 РСД. Годишњи буџет за лекове РФЗО-а би био умањен за 0,24 ± 0,73 % а укупни годишњи буџет РФЗО-а би био умањен за 0,07 ± 0,21 % .

На основу резултата фармакоекономске анализе, увођење ритуксимаба у лечење оболелих од реуматоидног артритиса код којих примена првог биолошког лека није била ефикасна је исплатива терапијска стратегија у Србији, која би донела вишемилионску уштеду РФЗО-у.

Кључне речи: ритуксимаб, етанерцепт, реуматоидни артритис, фармакоекономска анализа, утицај на буџет

ABSTRACT

Considering high prices of biologic drugs, using a cost-effective option for treatment of patients with rheumatoid arthritis who did not respond well to first biologic drug would have highly beneficial impact on health insurance budget. The aim of this study was to explore impact on budget of Republic Fund for Health Insurance (RFHI) caused by replacing etanercept

with rituximab for treatment of rheumatoid arthritis patients who failed to respond to the first-line biologic drug. A Markov model with 5 states was constructed, having eight 6-months cycles. The perspective of the RFHI was used in the model, and annual savings in Serbia caused by using rituximab instead of etanercept were calculated.

Using rituximab instead of etanercept for treatment of 20% of rheumatoid arthritis patients who failed to respond to the first-line biologic drug in would lead to absolute annual savings of 144,115,218.09 ± 431,906,009.46 RSD. The annual drug budget of RFHI would be decreased for 0.24 ± 0.73 %, while total annual budget of RFHI would drop for 0.07 ± 0.21 %.

Based on the results of our study, using rituximab instead of etanercept for treatment of rheumatoid arthritis patients who failed to respond to the first-line biologic drug is a cost-effective option in Serbia, which would bring significant savings to RFHI.

Key Words: rituximab, etanercept, rheumatoid arthritis, pharmacoeconomics, budget impact analysis

УВОД

Реуматоидни артритис је хронично и прогресивно обољење зглобова које због значајног смањења радне и животне способности болесника представља велико оптерећење за заједницу. Преваленца реуматоидног артритиса код особа старијих од 16 година је висока, и износи око 0,6%¹, а годишња стопа смртности таквих пацијената (1,47%) је виша од старосно-прилагођене стопе смртности у општој популацији². С обзиром на недовољну ефикасност традиционалне терапије која успорава прогресију реуматоидног артритиса (метотрексат, сулфасалазин, хлорокин, препарати злата и пенициламин), скоро 15% свих пацијената са овом болешћу мора да прима биолошку терапију, како би се болест зауставила¹. Међутим, чак 49,5% пацијената који приме биолошку терапију прве линије (инфликсимаб, етанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб) немају терапијски одговор после 6 месеци³. Таквим пацијентима се биолошки лек коришћен у првој линији замењује са другим биолошким леком, при чему досадашње студије нису указале да било који од ових лекова предњачи по ефикасности⁴.

С обзиром на високе цене биолошких препарата, које за годишњу терапију досежу

више хиљада евра⁵, употреба економски повољнијег препарата код оболелих од реуматоидног артритиса код којих примена првог биолошког лека није била ефикасна би могла имати веома повољан ефекат на буџете фондова здравственог осигурања. У Србији Републички фонд за здравствено осигурање (РФЗО) сноси трошкове коришћења шест биолошких препарата у лечењу реуматоридног артритиса: инфликсимаба, етанерцепта, адалимумаба, тоцилизумаба, голимумаба и ритуксимаба⁶. С обзиром на сличну ефикасност⁴, ако би се дала предност примени ритуксимаба, који има најмању цену по години терапије, могле би се постићи значајне уштеде РФЗО-у. Циљ ове студије је фармакокономска анализа утицаја који би на буџет РФЗО-а имала стратегија примене ритуксимаба уместо етанерцепта, друге најјефтиније биолошке терапије (видети табелу 1) код пацијената са реуматоидним артритисом који нису реаговали на први биолошки лек.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

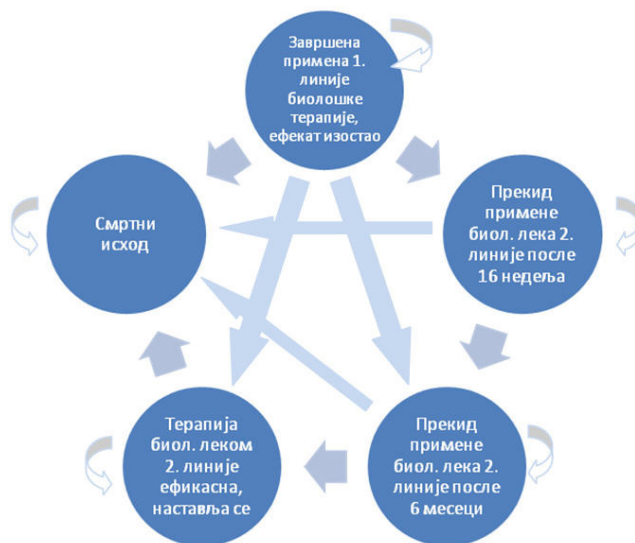
За потребе ове студије конструисан је Марковљев модел у програму Microsoft excel, верзија 2007. Упоредени су утицаји примене ритуксимаба и етанерцепта у другој линији биолошке терапије реуматоидног артритиса на буџет РФЗО-а, при чему пацијенти у случају неуспеха терапије у обе гране модела прелазе на инфликсимаб. Модел има укупно 5 стања, која су приказана на слици 1.

Модел има укупно 8 шестомесечних циклуса, и рађен је из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање. У обзир су узети само директни трошкови, који су калкулисани на основу цена здравствених услуга из тарифне књиге РФЗО-а⁷ и на основу цена лекова наведених у Листи "Ц" РФЗО-а⁶. Трошкови потрошног санитарског материјала су израчунати на основу цена добијених на последњој тендерској набавци⁸. У директне трошкове су урачунате и сатнице лекара и медицинских сестара, према вредности коефицијената које се користе у финансијској служби Клиничког центра Крагујевац⁸. Трошкови су за последњих 6 циклуса дисконтовани по јединственој стопи од 1,5% на шестомесечном нивоу. Вероватноће преласка из стања у стање су преузете из фармакокономске студије Launois-а и сарадника, и износе: (1) вероватноћа повољног одговора на ритуксимаб⁹: 62,5% (42,9;78,3) (96%-тни интервал поверења); (2) вероватноћа повољ-

ног одговора на етанерцепт: 61,1% (39,2;79,6) (96%-тни интервал поверења)⁹; (3) вероватноћа раног престанка примене ритуксимаба (после 16 недеља) због неефикасности: 3,5% (0,5;11,9) (96%-тни интервал поверења)⁹; (4) вероватноћа раног престанка примене ритуксимаба (после 16 недеља) због неефикасности: 1,5% (0., 22,7) (96%-тни интервал поверења)⁹; сирова стопа годишњег морталитета пацијената са реуматоидним артритисом: 1,47%². Величина годишњег буџета за лекове и укупног буџета РФЗО-а је преузета из финансијских извештаја и планова ове установе¹⁰.

Матрикс трошкова лечења реуматоидног артритиса са стандардном терапијом, ритуксимабом, етанерцептом и инфликсимабом, са ценама коришћеним за израчунавање трошкова шестомесечне терапије је приказан у табели 1.

Слика 1. Марковљев модел, са могућностима преласка из стања у стање означеним стрелицама



Табела 1. Трошкови лечења реуматоидног артритиса са стандардном терапијом, ритуксимабом, етанерцептом и инфликсимабом

| Структура трошкова | Вредност у динарима | Реф. |
|---|---------------------|--------|
| Трошкови лечења РА за 6 месеци без биолошке терапије и без метотрексата: (1) 100 mg диклофенака дневно оралним путем – 6,87 дин. x 180 = 1236,6 дин.; (2) 2 прегледа специјалисте реуматолога 186,98 дин x 2 = 373,96 дин.; (3) 6 прегледа лекара опште праксе 153,84 дин x 6 = 923,04 дин.; (4) 6 комплетних крвних слика 240 дин x 6 = 1440 дин.; (5) 2 пута гликемија 121,89 дин x 2 = 243,78 дин., 2 пута креатинин 175,14 дин x 2 = 350,28 дин., 2 пута седиментација еритроцита 113,6 x 2 = 227,2 дин., 2 пута АСТ и АЛТ 140 дин x 4 = 560 дин. | 5.354,86 дин. | 6,7,11 |
| Трошкови примене метотрексата код РА за 6 месеци: 20 mg недељно оралним путем 89,44 дин x 26 = 2325,44 дин. | 2.325,44 дин. | 6 |
| 1 сат рада медицинске сестре или техничара. Плата сестре или техничара је укупно 35339 дин месечно, без додатака (коэф. 13,57 x цена рада + минули рад за 10 година стаза је 4% од суме). Месечно се оствари 174 сата рада. | 203,10 дин. | 8 |
| 1 сат рада лекара специјалисте- Плата специјалисте је укупно 76356 дин, без додатака (коэф. 29,32 x цена рада +минули рад за 10 година стаза је 4% од суме). Месечно се оствари 174 сата рада. | 438,83 дин. | 8 |
| Трошкови примене ритуксимаба за 6 месеци, 2 интравенске инфузије по 1000 mg. | | 6 |
| А - Хлорпирамин / парацетамол / метилпреднизолон | | |
| Хлорпирамин | 140,50 дин. | |
| парацетамол (1g) | 489,46 дин. | |
| метилпреднизолон (100 mg) | 341,40 дин. | |
| 10 мин (0,166 сат) рада сестре, 2 пута | 67,70 дин. | 8 |
| Б - Mabthera RA (4x500 mg) | 468.982,00 дин. | 6,12 |
| Рад сестре (4 сата 15 мин - 4 1/4 сата) | 863,17 дин. | 8 |
| Рад лекара (20 мин - 1/3 сат) | 146,28 дин. | 8 |
| В - Рад медицинског особља за другу ињекцију | | |
| Рад сестре (3 сата 15 мин - 3 1/4 сата) | 660,07 дин. | 8 |

| | | |
|---|---|------------------|
| Рад лекара (20 мин - 1/3 сата) | 146,28 дин. | ⁸ |
| Г - Потрошни материјал | | ⁸ |
| 0.9% NaCl 1500 ml | 142,00 дин. | ⁸ |
| Инфузиони систем са филтером (2 ком.) | 98,00 дин. | ⁸ |
| Рачва (2 ком.) | 48,00 дин. | ⁸ |
| Браунила (2 ком.) | 150,00 дин. | ⁸ |
| УКУПНО | 472.274,84 дин. | |
| Трошкови примене етанерцепта поткожно за 6 месеци, 50 mg недељно 92.833,00 дин је цена 4 паковања по 50 mg, што је довољно за 4 недеље. Цена за 26 недеља је једнака (92.833,00/4)*26 | 603.414,50 дин. | ^{6,13} |
| Трошкови примене инфликсимаба за 6 месеци, просечно 441mg на 8 недеља, дакле 3 x 441mg (24 недеље) + 441mg/4 (2 недеље)= 1433,25 mg | 32% пацијената на инфликсимабу узима веће дозе од препоручених; на 538 пацијената показано да је просечна доза инфликсимаба на 8 недеља 441mg | ^{14,15} |
| А - Хлорпирамин | | |
| хлорпирамин | 228,31 дин. | ⁶ |
| 10 мин (0.166 сат) рада сестре x 3.25 | 110,01 дин. | ⁸ |
| Б - Инфликсимаб 1433,25/100mg=14,3325 бочица за 6 месеци | 775.557,37 дин. | ^{6,16} |
| В - Рад медицинског особља по ињекцији | | |
| Рад сестре (1 сат) x 3.25 | 660,07 дин. | ⁸ |
| Г - Потрошни материјал | | |
| 0.9% NaCl 500 ml | 230,75 дин. | ⁸ |
| Инфузиони систем са филтером | 159,25 дин. | ⁸ |
| Рачва | 78,00 дин. | ⁸ |
| Браунила | 243,75 дин. | ⁸ |
| УКУПНО | 777.267,51 дин. | |
| Трошкови примене адалимумаба поткожно за 6 месеци: на сваке две недеље примењује се једна ињекција од 40 mg, дакле за 6 месеци је потребно 13 ињекција: 13 * 47.248,65 дин = 614.232,45 дин | 614.232,45 дин. | ^{6,17} |
| Трошкови примене голimumаба поткожно за 6 месеци: једном месечно се примењује једна ињекција од 50 mg, дакле за 6 месеци је потребно 6 ињекција: 6*106.784,32дин = 640.705,92 дин | 640.705,92 дин. | ^{6,18} |

Модел је симулиран помоћу Монте Карло метода, са 1000 виртуелних пацијената, како би се добила просечна разлика у трошковима (уз границе поверења) између особе са реуматoidним артритисом која прима ритуксимаб и особе са реуматoidним артритисом која прима етанерцепт, пошто примена првог биолошког лека није била ефикасна. Затим је прорачунат утицај смањења трошкова које доноси ритуксимаб на буџет РФЗО-а, како укупан тако и на буџет за лекове, у апсолутном и процентуалном износу. Претпостављен је удео на тржишту за ову индикацију за ритуксимаб од 20% (укупно има 6 биолошких препарата на листи РФЗО-а доступних за лечење реуматoidног артритиса после неуспеха првог биолошког лека), као и политика 100%-тне рефундације за ове лекове коју води РФЗО⁶. Број пацијената који би требало да приме ритуксимаб после неуспеха првог

биолошког лека је израчунат на основу броја становника Србије старијих од 15 година, преваленце реуматoidног артритиса, процента пацијената који би према савременим сазнањима требало да примају биолошку терапију, процента пацијената који не реагују адекватно на први биолошки лек и удела на тржишту^{1,2,3,4,5}.

Анализа сензитивности је спроведена као једнострука и једносмерна. Варирано је учешће ритуксимаба на тржишту од 20 на 40%, како би се видело какав ће утицај имати повећање удела на претходно добијене закључке модела. Остали параметри модела су били примарно процењени са високим степеном сигурности, тако да анализа сензитивности није била потребна.

РЕЗУЛТАТИ

Примена ритуксимаба уместо етанерцепта код свега 20% болесника са реуматоидним артритисом који није реаговао на први биолошки лек у Србији, доводи до апсолутне годишње уштеде од 144.115.218,09 ± 431.906.009,46 РСД (± стандардна девијација-

ја), што је приказано на слици 2. Годишњи буџет за лекове РФЗО-а, који износи 58.650.403.000,00 РСД ће бити умањен за 0,24 ± 0,73 % (± стандардна девијација), а укупни годишњи буџет РФЗО-а који износи 210.144.000.000,00 РСД ће бити умањен за 0,07 ± 0,21 % (± стандардна девијација).

Слика 2. Апсолутна годишња уштеда РФЗО-а због увођења ритуксимаба у лечење болесника са реуматоидним артритисом код којих први биолошки лек није био ефикасан.



У оквиру анализе сензитивности, када се удео тржишта за ритуксимаб повећа на 40%, повећава се и апсолутна уштеда РФЗО-а на 320.119.748,60 ± 795.506.753,47 РСД (± стандардна девијација) годишње; смањење буџета за лекове на годишњем нивоу сада износи 0,55 ± 1,35 % (± стандардна девијација), док је смањење укупног буџета РФЗО око 0,15 ± 0,38 % (± стандардна девијација).

ДИСКУСИЈА

Систематски прегледни чланци су показали да лекови који се користе у биолошкој терапији реуматоидног артритиса имају веома сличну ефикасност, док је безбедност најслабија карика код инфликсимаба, због повећане учесталости инфекција¹⁹. Зато се код пацијената који нису реаговали повољно на први биолошки лек користи такозвана "циклична примена" биолошких лекова који слабе

дејство тумор некроза фактора (етанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб).

Са економске тачке гледишта, циклична примена инхибитора тумор некроза фактора углавном има сличан утицај на буџет фонда здравственог осигурања²⁰, док је увођење ритуксимаба у секундарну биолошку терапију реуматоидног артритиса у Италији донело уштеду здравственом систему. Тиме се бавила студија Бенучија и сарадника²¹, која је помоћу Марковљевог модела заснованог на подацима из Италијанског здравственог осигурања указала да употреба ритуксимаба у другој линији терапије уместо инхибитора тумор некроза фактора (ТНФ) доноси по пацијенту са реуматоидним артритисом годишњу уштеду од око 4300 евра. Изражено у проценти-ма, уштеда износи око 31.8% по пацијенту. У нашој студији, уштеда по пацијенту се кретала у распону од 200 до 400 хиљада динара на годишњем нивоу, што је слично италијанским

подацима. Разлог ове сличности, иако знамо да су здравствене услуге у Италији вишеструко скупље него у Србији, лежи управо у сличној терапијској ефикасности ритуксимаба и инхибитора ТНФ-а, тако да се упоређење заснива пре свега на трошковима терапије, чији највећи проценат чини цена лека. С обзиром да се цене лекова у Србији формирају делом и на основу цена у Италији²², не изненађује сличан износ уштеде у Србији и Италији ако се у другој линији биолошке терапије користи ритуксимаб уместо инхибитора ТНФ-а.

Веома повољан фармакоекономски ефекат увођења ритуксимаба у другој линији лечења реуматоидног артритиса на буџет фонда здравственог осигурања је показао и модел заснован на подацима из Француске, према коме се штеди преко 5000 евра годишње по пацијенту (односно око 31%) ако се користи ритуксимаб уместо инхибитора ТНФ-а. Јасно је да ће уштеда по буџет бити утолико већа, уколико више пацијената прима ритуксимаб, тј. уколико је удео ритуксимаба на тржишту већи. Наша анализа сензитивности је показала да повећање удела ритуксимаба на тржишту са 20 на 40% доводи до удвостручавања уштеде на нивоу целе земље.

У другим земљама осим Италије, Француске и Србије, анализа утицаја на буџет увођења ритуксимаба за лечење пацијената са реуматоидним артритисом који нису реаговали повољно на први биолошки лек до данас није рађена.

На основу резултата наше анализе, који су у складу са резултатима из Француске и Италије, увођење ритуксимаба у лечење реуматоидног артритиса после неуспеха првог биолошког лека у Србији је исплатива терапијска стратегија, која би донела вишемилионску уштеду РФЗО-у.

ЗАХВАЛНИЦА

Израда ове студије је делимично била подржана финансијским средствима фармацијске компаније Roche d.o.o., Србија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neovius M, Simard JF, Askling J; ARTIS study group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(4): 624-9.
2. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou JJ, Chang HC, Yu KH. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in

- Taiwan. *Rheumatol Int* 2012 Mar 27. [Epub ahead of print].
3. Fernández-Nebro A, Irigoyen MB, Ureña I, Belmonte-López MA, Coret B, Jiménez-Núñez FG, Díaz-Cordovés G, López-Lasanta MA, Ponce A, Rodríguez-Pérez M, Calero E, González-Santos P. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naïve rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(12): 2334-42.
4. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(1): 30-43.
5. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Bihervaara B, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ* 2012; 15(2): 340-51.
6. Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања. Службени гласник РС бр. 1/2012.
7. Тарифна књига РФЗО-а, август 2012.
8. База података Финансијске службе Клиничког центра Крагујевац, 10.8.2012.
9. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75(6): 688-95.
10. Одлука о изменама и допунама финансијског плана Републичког фонда за здравствено осигурање за 2012. годину. Републички фонд за здравствено осигурање. Београд, новембар 2011. Доступно на: <http://www.rzso.gov.rs/download/finplan2012.pdf>, последњи пут посећено 15.12.2012.
11. РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС, Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити, Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси, Министарство здравља Републике Србије Издавач: Српско лекарско друштво - СЛД, 2005.
12. Mabthera. Sažetak karakteristika leka, Electronic Medicines Compendium, Roche Products Limited, dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2570/SPC/Mabthera>, poslednji put posećeno 11.11.2012.
13. Etarnecept. Sažetak karakteristika leka, Electronic Medicines Compendium, dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19162/SPC/Enbrel+50mg+solution+for+injection+in+pre-filled+syringe/>, poslednji put posećeno 9.12.2012.
14. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 204.
15. Bonafede MM, Gandra SR, Fox KM, Wilson KL. Tumor necrosis factor blocker dose escalation among biologic naïve rheumatoid arthritis patients in commercial managed-care plans in the 2 years following therapy initiation. *J Med Econ* 2012; 15(4): 635-43.
16. Infliximab. Sažetak karakteristika leka, Electronic Medicines Compendium, dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2570/SPC/Infliximab>, poslednji put posećeno 11.11.2012.

17. Humira pre-filled pen (adalimumab). Sažetak karakteristika leka, Electronic Medicines Compendium, AbbVie Limited, dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21201/SPC/Humira+Pre-filled+Pen%2c+Pre-filled+Syringe+and+Bial/> , poslednji put posećeno 14.1.2013.
18. Simponi 50 solution for injection (golimumab). Sažetak karakteristika leka, Electronic Medicines Compendium, Merck, Sharp & Dohme Limited, dostupno na: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23766#PHARMACOLOGICAL_PROPS , poslednji put posećeno 14.1.2013.
19. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006; 10(42): 1-229.
20. Saraux A, Gossec L, Goupille P, Bregman B, Boccard E, Dupont D, Beresniak A. Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4): 733-40.
21. Benucci M, Iannazzo S, Zaniolo O, Sabadini L. Rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis patients in Italy: a budget impact analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5): 722-7.
22. Pravilnik o kriterijumima, načinu i postupku za stavljanje, odnosno skidanje lekova sa liste lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Službeni glasnik RS, br. 24/12 od 30.03.2012.