

Лечение на псориазис с анти-тумор некротични фактори антитела

Д-р Албена Златарева

Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

Резюме

Целта на настоящата работа е да обсъди съвременните насоки в лечението на псориазис с анти-TNF антитела през призмата на европейските стандарти и достъпа до лечение на пациентите в ЕС. Проведено е литературно търсене в базите данни на PubMed, Scopus, Google Scholar за публикации в областта на лечението на псориазис с анти-TNF антитела, като водещите публикации по темата са обсъдени в настоящия обзор. Анализът на литературата налага виждането, че стратегиите на национално равнище за реимбурсиране на терапията на това заболяване трябва да бъдат насочени към включването на ефикасни, осигуряващи равен мерен, включително географски, достъп на българските пациенти, лекарствени продукти. Все още приетите от НЗОК стандарти не съответстват на най-съвременните постижения и на европейската терапевтична практика.

Ключови думи: псориазис, анти-TNF антитела, реимбурсиране, биологична терапия

Psoriasis therapy with anti TNF – α antibodies

Albena Zlatareva

Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

The goal of the current work is to discuss the contemporary trends in the psoriasis therapy with anti-TNF- α antibodies through the prism of the European standards and patients access to therapy in EU. Literature search was organized in scientific databases PubMed, Scopus, Google Scholar for publications in the area of psoriasis therapy with anti-TNF- α antibodies and leading articles are discussed in the current review. The literature analysis reveals that national strategies for reimbursement of psoriasis therapy should be focused more on the inclusion of the efficacious, safe and equity ensuring products for patients. Still the criteria adopted by NHIF do not fully correspond with the contemporary achievements and with the European therapeutic practice.

Key words: psoriasis, anti TNF- α antibodies, reimbursement, biological therapy

Въведение

Псориазисът е хронично, пролиферативно и възпалително заболяване на кожата, обхващащо 2–3% от населението, което може да засегне много аспекти на професионалния и социалния живот на боледуващите¹⁻⁴.

Физическите и психологическите последици от псориазиса са сравними с тези от онкологични, сърдечни заболявания, диабет или депресия. При лека форма на заболяването (според световните критерии) процентът на псориазисните плаки е <2%, при умерена – 2–10%, а при тежка е >10%. Въпреки че са направени множество проучвания върху възможните причини за псориазис, произходът на заболяването все още е дискуссионен.

Изборът на най-подходящото лечение зависи от пациента, общото здравословно състояние, възрастта му, съпътстващите заболявания, формата и тежестта на патологията, а също така и засегнатите повърхности на тялото. Конвенцио-

налните терапии не са удовлетворили потребностите на лекари и пациентите с псориазис, тъй като имат ограничена ефикасност, нежелани ефекти, кумулативна употреба и неудобства за пациента. През последното десетилетие биологичната имунотерапия е приоритет при лечението, особено при умерена до тежка форма на псориазис, като резултат от усещането за ефикасност и безопасност от страна на пациенти и лекари. По-новите видове терапия се състоят в синтез на протеини и моноклонални антитела, които специфично са насочени към активността на Т-клетките или възпалителните цитокини чрез инхибиране или модулиране на специфични фактори на имунната система. Прилагането на нови биологични продукти е предпочитан метод, защото традиционните локални терапии, фототерапията и системните лекарства са свързани с недостатъчен ефект от лечението. Макар че биологичните продукти са по-скъпи в сравнение с други форми на терапия, те могат косвено да намалят разходите за пациентите

чрез намаляване на необходимостта или дължината на хоспитализация.

Псориазисните пациенти на биологична терапия показват по-голямо подобрене, отколкото пациентите на лекарствена терапия за външно приложение, фототерапия или конвенционални системни агенти.

Изследванията за нови терапии продължават в посока изясняване на нови патологични механизми и разработване на нови перорални агенти, включително Janus-киназа (Jak), протеинкиназа С (PK) и инхибитори на митоген-активирана (MAPK) протеинкиназа. Тези протеини участват в биологичните процеси, участващи в имунния отговор на псориазиса, и се намират във всички клетки.

Според редица автори ранното лечение на заболяването повлиява не само симптоматиката и спира прогресията му, но е и от решаващо значение за качеството на живот на пациентите с диагноза псориазис. Счита се, че без биологична терапия умерената форма на псориазис бързо може да се усложни до тежка⁵. Биологичната терапия е от значителна полза за пациентите, страдащи от псориазис, и има явни предимства, включително много добра ефикасност върху кожата (измерена посредством PASI 75) и ставите⁶, която се поддържа във времето, намалява риска от някои от най-сериозните съпътстващи заболявания (напр. сърдечно-съдови)⁷ и същевременно подобрява качеството на живот и работоспособността на пациентите⁸. Тези факти са потвърдени от редица клинични изпитания¹¹, включително такива с 3-годишно проследяване.

Биологични терапии за лечение на псориазис и/или псориазисен артрит са определени от техния начин на действие и могат да се класифицират в три категории:

- ★ агенти на модулирането на T-клетки (alefacept и efalizumab)

- ★ инхибитори на тумор-некротичен фактор α (блокери на TNF α , напр. adalimumab, etrolizumab, etanercept, golimumab и infliximab)

- ★ инхибитори на интерлевкин (IL) 12 и 23 (напр. ustekinumab и briankinumab).

Целта на настоящата работа е да обсъди съвременните насоки в лечението на псориазис с анти-TNF антитела през призмата на европейските стандарти и достъпа до лечение на пациентите в ЕС.

Проведено е литературно търсене в базите данни на PubMed, Scopus, Google Scholar за публикации в областта на лечението на псориазис с анти-TNF антитела, като водещите публикации по темата са обсъдени в настоящия обзор.

Анти-TNF- α лечение и терапевтични ръководства

Известно е от литературата, че серуми на пациенти с псориазис съдържат високо количество на α тумор-некротичен фактор (TNF- α). TNF- α стимулира производството на цитокини и адхезията на молекули от кератиноцити и по този начин увеличава набирването на имунни клетки. Анти-TNF- α е разработен за улавяне на TNF- α и блокиране на дейността му и следователно за намаляване на взаимодействията между имунните клетки и кератиноцитите.

Наличните средства за лечение на псориазис се увеличили бързо през последните години. Биологичните лечения са алтернатива на конвенционалните методи при умерена и тежка форма на псориазис, но все още данните показват, че пациенти с умерена до тежка форма на псориазис са не добре повлияни. За решаването на този траен проблем деветнадесет дерматолози от различни европейски страни изработват консенсусно критерии за лечение на псориазис, оформени като Европейско ръководство, като тежестта на плакатния псориазис се степенува в лека, умерена и тежка форма. При лека форма засегнатата телесна повърхност е (BSA) ≤ 10 , индекс тежест (PASI) ≤ 10 , а дерматологичният индекс на качеството на живот (DLQI) ≤ 10 , като при умерен до тежък псориазис тези индекси са BSA > 10 или PASI > 10 и DLQI > 10 .

За системно лечение на псориазис са определени два етапа на лечение:

- ★ 1-ва фаза на индукция като период на лечение до 16-а седмица, но в зависимост от вида на лекарството и дозовия режим тази фаза може да бъде удължена до 24-а седмица;

- ★ 2-ра, поддържаща фаза, като лечението може да продължи, ако намаляването на PASI е $\geq 75\%$.

Режимът на лечение трябва да бъде променен, ако подобренето на PASI е $< 50\%$. В ситуация, в която терапевтичният отговор при подобрене е $\geq 50\%$, но $< 75\%$, както е оценено от PASI, лечението трябва да бъде променено, ако DLQI е > 5 , но може да бъде продължено, ако DLQI е ≤ 5 .

Според този консенсус наличието на нови биологични средства за лечение на псориазис осигурява надежда за подобряване на качеството на живот на засегнатите пациенти.

С оглед на обективността на данните трябва да се отбележи и друго проучване, чиито автори споделят, че терапевтичните ръководства се считат за важни, тъй като определят диагностичен/терапевтичен режим за дадено заболяване, прилаган от голям брой медицински специалисти и болници, и предоставят препоръки за лекарственото ле-

чение, дозите и критериите за подбор. Авторите считат, че заедно с клиничните проучвания терапевтичните ръководства са друга форма на засилено влияние от фармацевтичната индустрия. Например в проучване от 2002 г. е установено, че около 60% от 192 автори на клинични практики и ръководства са били във „финансови връзки“ с фармацевтичните компании, чиито лекарства са обхванати в ръководството. Затова и се налага изводът, че ръководствата не винаги определят ефективността на разходите.

Изследователи провеждат проучване на 106 пациенти с псориазис, за да се проследят нагласите на пациентите към биологичните средства⁹. Авторите споделят, че повечето пациенти научават за биологичната терапия чрез своя лекар и впоследствие – с проучвания в интернет. Трудностите при достъпа обаче до такава терапия са свързани с възрастта: под 55 години ($p=0.01$), по-ниско равнище на доходите ($p=0.007$), както и с липсата на застраховка/здравна осигуровка ($p=0.04$).

Проучването е оценило и очакванията за повлияване на удовлетвореността на пациентите от биологичното лечение, като 47.7% от пациентите очакват „значително“ или „пълно“ подобряване на заболяването им преди започване на биологично лечение. След стартирането му 75.2% отбелязват по-висок процент на подобрене, отколкото първоначално са очаквали, а 62.6% от анкетиранияте заявяват, че са „много доволни“ от биологичната терапия. Авторите обаче установяват, че голям процент от пациентите са лекувани с повече от едно биологично лекарство. Най-честата причина за смяна на един такъв продукт с друг е „не е толкова ефективен, колкото е необходимо“, последвано от „странични ефекти“, а след това от „лекарството е прекалено скъпо“. Авторите на посоченото проучване изследват и финансовите съображения при биологична терапия от страна на пациентите. Запитани дали доплащането за биологична терапия ги кара да намалят други лични и домакински разходи, по-голямата част от анкетиранияте (78.8%) са заявили, че не е било необходимо.

Целта на друго подобно проучване, проведено през 2009 г., е да се оцени и сравни достъпа на пациентите до биологични лекарства в избрани (ЦИЕ) страни от Централна и Източна Европа и да се анализират факторите, определящи различията между отделните държави^{10, 12}. Държавите са: България, Хърватия, Чехия, Естония, Унгария, Полша, Румъния, Русия, Сърбия, Словакия и Словения. Проучването е проведено в периода между март 2009 и март 2010 г. Въз основа на теоретични изследвания и пряк контакт с националните институции. Процентът на пациентите на биологично лечение през

2009 г. е бил най-висок в Унгария (5% пациенти с РА на биологично лечение), Словения (4.5%), Словакия (3.5%), Чешка република (2.92%), Румъния (2.2%), Естония (1.8%) и Хърватия, Сърбия, Полша (пог 1.5%). Infliximab, etanercept, adalimumab и rituximab са включени в системата за възстановяване на разходите във всички страни, но abatacept и tocilizumab са били включени само в Словакия. В България НЗОК покрива 75% от цената на продукта, останалите 25% се покриват от фармацевтичните компании. В други страни биологичните лекарства се възстановяват на 100%. В Словения Общественият фонд покрива 75% от цената, а 25% се покрива от допълнително здравно осигуряване. Във всяка изследвана страна са разработени национални критерии кои пациенти са допустими за биологично лечение. Изводите, които правят авторите, са, че най-важните фактори, затрудняващи достъпа до биологичното третиране в региона на ЦИЕ, са макроикономическите условия и указанията, изработвани от съответните институции за ограничителни критерии при прилагане на биологично лечение. Перспективите за пациентите са повлияни от географско неравенство. Авторите отбелязват факта, че в Централна и Източна Европа системите на здравеопазване са се развили по различен начин от централизираните системи, наследени от времето на комунизма. Въпреки това, съществуват общи тенденции и предизвикателства в региона. Разходването на средствата за здравеопазване, измерено както в абсолютно изражение, така и като процент от брутният вътрешен продукт (БВП), е универсален проблем. Във всички страни от Централна и Източна Европа с изключение на Словения общите разходи за здравеопазване са на значително по-ниски нива от разходите на останалите членове на ЕС.

Биологични терапии са въведени в района на Централна и Източна Европа по различно време и в различни последователности на употреба. Първите биологични медикаменти инфликсимаб и етанерцепт бяха въведени през 1999 и 2000 г. в Чешката република, Унгария, Полша, Румъния и Словакия; през 2000 и 2001 г. в България; през 2003 и 2001 г. в Словения; през 2004 г. в Естония; през 2003 и 2006 г. в Хърватия; през 2005 и 2008 г. в Сърбия и през 2009 и 2011 г. в Русия. Adalimumab е регистрирана през 2003 г. в Чешката република, Унгария, Полша, Румъния и Словакия; през 2004 г. в България, Естония и Словения; през 2005 г. в Хърватия; през 2006 г. в Русия и през 2008 г. в Сърбия. Във всички страни с изключение на Хърватия rituximab е одобрен за РА през 2006–2009 г. Съвсем наскоро, през 2009 г., tocilizumab е регистрирано като опция за лечение РА. Анакинра е регистрирана в Унгария, Полша, Словакия (през 2002 г.); Словения (през 2004 г.) и Естония (през 2005 г.). Аба-

тацент е регистрирана в Чешката република и Словакия през 2007 г. и в Русия през 2009 г.

Автори⁷ сравняват навлизането на нови биологични терапии в България спрямо 20 други европейски държави на базата на БВП/глава на населението и установяват, че то е най-ниско у нас, както е най-ниско и БВП на глава от населението. В Румъния например, с която имаме близки показатели по отношение на БВП и икономическо развитие, навлизането на биологични терапии е три пъти по-високо в сравнение с България. В процентно съотношение България е на 18 място от 20-те изследвани държави (след нас са Гърция и Полша) по отношение на консумация на биологична терапия от пациентите

Включването в системата за възстановяване е много важен критерий за въвеждане и достъп до иновативно лечение. В повечето страни от Централна и Източна Европа има формализиран процес на вземане на решения, при който се анализират клинични и икономически фактори, както и финансовото въздействие върху бюджета. В рамките на тези процеси също така е възможно да се определят допустими бройки на пациенти за лечение, заплащано от обществените фондове по-рестриктивно, отколкото в останалите страни от ЕС. Във всички страни infliximab, etanercept, adalimumab и rituximab са включени в системата за възстановяване на разходите. С изключение на България биологичните лекарства се възстановяват на 100% във всички страни.

Въпреки това, в процедурите за възстановяване на средствата в Словения има неравностоен достъп до всички биологични лекарства – лекарства, които се отпускат за домашна употреба, може да се предписват на всички пациенти, отговарящи на условията, а болничните лекарства (интравенозно прилагани биологични лекарства) са достъпни само за ограничен брой пациенти, което се дължи на създаването на фиксирани бюджети. Подобни фиксирани бюджети за биологични лекарства за всяка болница съществуват и в Естония¹¹. Има големи вариации в момента на включване на биологични терапии в националните системи за възстановяване на разходи. Infliximab, etanercept и adalimumab са въведени в системата за възстановяване на разходите през 2000–2004 г. в Чешката република и Словения; през 2005 г. в Словакия; през 2006 г. в Хърватия и Полша; през 2007 г. в Естония и през 2009 г. в България. В Унгария infliximab и etanercept са били възстановени от 2004 г. насам и adalimumab – от 2006 г. насам. Rituximab е включен в системата за възстановяване на първо място в Полша (през 2006 г.) и на последно място в България и Естония (през 2009 г.). Abatacept и tocilizumab са обхванати от обществения платеж само в Словакия от 2008 и 2009 г. съответно. Анализ

на използването на infliximab, etanercept, adalimumab и rituximab в избрани страни от ЦИЕ разкрива, че включването в реимбурсния списък е един от най-силните фактори за използването на биологични иновативни лекарства. В резултат авторите на проучването отбелязват, че се наблюдава значително (най-малко 3-кратно) повишаване на употребата на биологични продукти.

По отношение на оценката на здравните технологии авторите отбелязват, че всички страни са заявили, че оценката на здравните технологии (НТА) с клинично, икономическо и финансово въздействие върху бюджета има силно влияние върху използването на иновативни методи на лечение. Въпреки това, само няколко страни (Унгария и Полша) използват в по-чист вид НТА, докато други са все още в ранните етапи на създаване на националните органи на НТА. През 2008 г. Полша публикува по отношение на НТА препоръка за използването на infliximab като „начална терапия“ въз основа на доказателства за еквивалентна ефикасност на лечението с infliximab, etanercept, adalimumab и най-ниската цена на infliximab сред инхибитори на TNF-алфа.

Определянето на критериите за допустимост за биологично третиране силно влияе на достъпа до лечение в отделните страни и по този начин създава разликите между тях. Съществуват различия в състоянието на критериите – някои от тях са „научни“ (публикувани от националните общества за ревматология), докато други са „официални“ (публикувани от институциите, отговорни за възстановяване на разходите), какъвто е случаят в България. С цел да се определят потенциалните фактори, които влияят на достъпа до биологична терапия, специално внимание бе отделено на препоръчаните критерии за започване на биологична терапия (предшестващо лечение с модифициращи болестта лекарства, както и нивата на активност на болестта), както и измерване на реакцията от лечението. Накратко, става ясно, че въпреки многото прилики, съществуват различия в критериите, използвани в различни страни за започване на биологична терапия и оценка на отговора на лечението. Връзката между тези критерии и оценки за използване на биологични лекарства показва, че в страните, в които препоръките са по-рестриктивни (напр. Полша и Естония), могат да се наблюдават по-ниски нива на използване, какъвто е случаят и в България. Авторите отбелязват, че други фактори, които влияят върху използването на биологични лекарства, са:

- ✦ ограничения в броя на лекарите, предписващи лекарството;
- ✦ административни ограничения.

В повечето страни от Централна и Източна Европа получаването на биологична терапия е чрез протоколи и консилиуми за скъпоструващо лечение, което забавя достъпа на пациентите. В страните от ЦИЕ 5.1% от всички пациенти с РА например, са на биологична терапия. За сравнение в Западна Европа (стария ЕС плюс Исландия, Норвегия, Швейцария) средно използването им е 11–12%, като се започне от по-малко от 5% в Австрия до 30% в Норвегия. В Германия, Италия и Обединеното кралство използването на биологични РА лекарства е 5–10%. До голяма степен общите икономически условия обясняват големите разлики между страните в Западна и Централна и Източна Европа. Въпреки това, ограниченото използване на биологични продукти в Централна и Източна Европа и различията между страните от този регион са следствие не само на макроикономическите условия, но също така и от рестриктивно третиране, административни пречки и ограничения достъп до специалисти.

Дискусия и заключение

Направеният литературен обзор сочи, че съвременната терапия за псориазис в умерена до тежка форма според европейските (и световните) ръководства се осъществява с доказалата се вече биологична терапия.

В България се отчита забавен достъп спрямо останалите страни от ЕС до такава терапия, извод, характерен по принцип за иновативните лекарства и достъпа им до българския пазар.

Пазарът на биологични лекарствени продукти е на 9-о място от 20 терапевтични области в 20 европейски страни, докато в ЕС се нарежда на 3-то място. Въпреки че пазарът на биологични медикаменти нараства през последните 2 години в стойност и месеци лечение и е над средния за Европейския съюз, България все още остава в края на таблицата на анализиранияте държави.

Разходите за биологична терапия в България са най-ниски в ЕС. Като пример, въпреки че Словения има по-ниска стойност на БВП, пенетрацията на биологични лекарства е по-висока в сравнение с България. Нивото на реимбурсация у нас също е най-ниско: 75%, в сравнение със 100% реимбурсация в 20 европейски държави.

Всяка страна членка на ЕС изготвя Национални критерии за прилагане на терапия на псориазис с оглед на своето икономическо, културно и политическо развитие, но въз основа на научната им стойност се предполага, че те са сравнени със световните и европейските такива. В България се налага мнението, че тези критерии са по-рестриктивни по отношение на достъпа на пациентите до лече-

ние¹³, вероятно дължащо се и на ограничените средства в бюджета на НЗОК¹⁴ за терапия с лекарства по Приложение 1 на ПЛС.

Приетите от НЗОК стандарти все още не съответстват на най-съвременните постижения и на европейската терапевтична практика.

Литература

1. Wolfgang Weger, Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol*. Jun 2010;160(4):810–820. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x.
2. Ajai R. Singh, Shakuntala A. Singh, Guidelines, Editors, Pharma And The Biological Paradigm Shift; *Mens Sana Monogr*. 2007 Jan-Dec; 5(1):27-30. doi:10.4103/0973-1229.32176.
3. Sarah Dubois Declercq, Roxane Pouliot. Promising New Treatments for Psoriasis. *Scientific World Journal*. 2013;2013:980419. Published online Jul 1, 2013. doi:10.1155/2013/980419.
4. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther*. 2009 Sep-Oct;22(5):431-40. doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01259.x.
5. Ewa Orlewska, G Ioan Ancuta, Branimir Anic Catalin Codreanu, Nemanja Damjanov, Predrag Djukic, Ruxandra Ionescu, Lubomir Marinchev, Evgeny L. Nasonov, Tonu Peets, Sonja Praprotnik, Rasha Rashkov, Jana Skoupa, Witold Tlustochowicz, Malgorzata Tlustochowicz, Matija Tomsic, Tiina Veldi, Jelena Vojinovic, Piotr Wiland. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries; *Med Sci Monit*. 2011;17(4):SR1-SR13. Published online Apr 1, 2011. doi:10.12659/MSM.881697
6. Faranak Kamangar, Leah Isip, Tina Bhutani, Madison Dennis, Misha M Heller, Eric S Lee, Hong Nie, Wilson Liao. How Psoriasis Patients Perceive, Obtain, and Use Biologic Agents: Survey from an Academic Medical Center. *Dermatol Treat*. Feb 2013; 24(1):13-24. Published online Nov 10, 2011. doi: 10.3109/09546634.2011.631979.
7. Montreal Heart Institute Study, www.icm-mhi.org/en/research.
8. Kimball AB, Chen L, Gupta S, Mulani P. The Benefits of Adalimumab on Clinical and Patient-Reported Outcomes Among Moderate to Severe Psoriasis Patients With Comorbidities. Accepted poster presentation at the 67th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Mar 6-10, 2009, San Francisco, California, [www.jaad.org/article/S0190-9622\(08\)01911-7](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(08)01911-7).
9. Faranak Kamangar, Leah Isip, Tina Bhutani, Madison Dennis, Misha M Heller, Eric S Lee, Hong Nie, Wilson Liao, How Psoriasis Patients Perceive, Obtain, and Use Biologic Agents: Survey from an Academic Medical Center. *Dermatol Treat*. Feb 2013;24(1):13-24. Published online Nov 10, 2011. doi: 10.3109/09546634.2011.631979.
10. Ewa Orlewska, G Ioan Ancuta, Branimir Anic Catalin Codreanu, Nemanja Damjanov, Predrag Djukic, Ruxandra Ionescu, Lubomir Marinchev, Evgeny L. Nasonov, Tonu Peets, Sonja Praprotnik, Rasha Rashkov, Jana Skoupa, Witold Tlustochowicz, Malgorzata Tlustochowicz, Matija Tomsic, Tiina Veldi, Jelena Vojinovic, Piotr Wiland. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries; *Med Sci Monit*. 2011;17(4):SR1-SR13. Published online Apr 1, 2011. doi:10.12659/MSM.881697.
11. Gordan K, Papp K, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *JAAD*. 2012;66:241-251.
12. Sabine Vogler, Nina Zimmermann, Christine Leopold, Kees de Joncheere, Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis; *South. Med Rev*. 2011 December;4(2):69-79. Published online 2011 December 2. doi: 10.5655/smr.v4i2.1004.
13. Изисквания на НЗОК при лечение на тежък псориазис с биологични лекарствени продукти в извънболничната помощ – в сила от 1 март 2014 година, <http://www.nhif.bg/web/guest/207>.
14. Закон за бюджета на Националната здравноосигурителна каса за 2014 г., в сила от 01.01.2014 г., Обн. ДВ, № 106 от 10 декември 2013, <http://www.lex.bg/bg/laws/ldoc/213598174>.