

Нова ера в медицината: Генни терапии

Предизвикателства пред достъпа до иновация



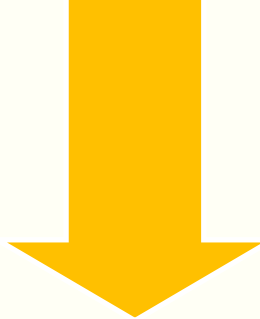
Настоящият обзоре анализ е изготвен по задание на Национална здравно-осигурителна каса (НЗОК). Научният проект е независим — НТА ООД, София, България, и авторите на този текст не са спонсорирани от фармацевтични компании и/или асоциации за изготвянето на този анализ. Докладът е финансиран ексклузивно от НТА ООД. Авторите не съобщават за конфликт на интереси.

НТА ООД е консултантска компания, която цели да подобри здравеопазването чрез ангажиране на институции, академични среди, експерти, бизнес среди, пациенти, регулатори, платци, неправителствени организации. Със съвместни усилия, НТА ООД оформя политиката в областта на здравеопазването и вземането на решения.

СЪДЪРЖАНИЕ

Съкращения	6
Автори	7
Предговор	10
1. Генни терапии – характеристика и представители	13
2. Ключови характеристики на пациентите	29
3. Диагностични предизвикателства	41
4. Приложимо законодателство	49
5. ОЗТ в България – описание, структура на анализа	61
6. Предизвикателства пред генните терапии	67
7. Справяне с несигурността	77
8. Реимбурсиране на генни терапии	91
9. Доказателства от реалния свят (RWE)	105
10. Споразумения за споделяне на риска	121
11. Възникващи финансови модели	131
12. Бъдещи перспективи и прогнози	141
13. Резултати и препоръки	149
Референции	154
Контакти	158

СЪКРАЩЕНИЯ



АБВ	анализ на бюджетното въздействие	DLBCL	дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma)
БЛС	Български лекарски съюз	FDA	Агенция за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Agency)
ЕРГ	електроретинография	EBMT	Европейско общество за трансплантация на кръв и костен мозък (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
ЕС	Европейски съюз	EMA	Европейска агенция по лекарствата (European Medicines Agency)
ЗЗО	Закона за здравното осигуряване	ENCePP	Европейска мрежа за центрове по фармакоепидемиология и фармакологична бдителност (European Network of Centres for Pharmacovigilance)
ЗЛПХМ	Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина	ICH	Международен съвет за хармонизиране на техническите изисквания за лекарства за хуманна употреба (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
ИАЛ	Изпълнителна агенция по лекарствата	LTFU	дългосрочно проследяване (long-term follow-up)
ЛП	лекарствен продукт	MAA	заявление за разрешение за употреба (marketing authorization application)
МКБ	Международна класификация на болестите	MCL	мантийно-клетъчен лимфом (mantle cell lymphoma)
МЛД	метахроматична левкодистрофия	ML	машинно обучение (machine learning)
НЗОК	Национална здравно-осигурителна каса	NICE	Националният институт за клинично съвършенство (National Institute for Health and Care Excellence)
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти	NIH	Национален здравен институт (National Institute of Health)
ОЗТ	оценка на здравните технологии	PMBCL	първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
ОЛЛ	В-клетъчна остра лимфобластна левкемия	RCT	рандомизирани контролирани проучвания
ПИД	първични имунни дефицити	RWE	доказателства от реалния свят (real-world evidence)
ПЛС	Позитивен лекарствен списък	RWD	данни от реалната клинична практика (real-world data)
ПРУ	притежател на разрешение за употреба	SNP	единични нуклеотидни полиморфизми (single-nucleotide polymorphism)
РКП	рандомизирани клинични проучвания		
СМА	спинална мускулна атрофия		
ССР	споразумения за споделяне на риска		
ТХСК	трансплантацията на хемопоеични стволови клетки		
ФИА	фармакоикономически анализ		
ХСК	хемопоеични стволови клетки		
AAVs	адено-асоциирани вирусни вектори (adeno-associated virus)		
AI	изкуствен интелект (artificial intelligence)		
ADA	аденозин дезаминаза (adenosine deaminase)		
ARSA	арилсулфатаза А (arylsulfatase A)		
ATMP	лекарствени продукти за модерна терапия (advanced therapy medicinal products)		
CAR-T	химерни антигенни рецепторни Т-клетки (chimeric antigen receptor T-cell)		
CDF	Фонд за борба с рака (Cancer drug funds)		

A reliable bridge can be built only on strong foundations

Health Technology Assessment (HTA) Ltd.

АВТОРИ



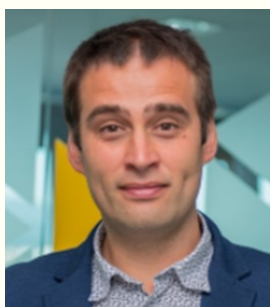
**Д-р Славейко
Джамбазов, дм**

Д-р Джамбазов притежава международна експертиза като консултант за здравни политики и здравни инвестиционни проекти. Доктор на науките в областта на оценката на здравните технологии, има MBA от Американския университет и магистратури по медицина и обществено здраве, завършен курс в HBS за измерване на ползите в здравеопазването. Д-р Джамбазов преподава здравен мениджмънт и оценка на здравни технологии, съавтор в книги за оценка на здравни технологии, епидемиология, клинични проучвания, здравна икономика. От 2017 г. е част от консултантски екип, който развива активна дейност в областта на здравеопазните и осигурителни системи в няколко африкански държави, Близкия Изток и югоизточна Азия.



**Адриана
Дачева**

От 2016 г. е част от екипа на HTA ООД. Има 5-годишен опит като анализатор на бюджетно въздействие. Притежава следдипломна квалификация по здравен мениджмънт, специализира допълнително в Глазгоу, Барселона, Копенхаген. Активно се занимава със ССР, иновативни модели на заплащане на скъпоструващи терапии, измерване на здравни ползи в здравеопазването. Автор и съавтор в научни публикации. Предстои ѝ защита на докторантски труд на тема: „Икономическа оценка и оптимизиране на ефективността на лечението на пациенти с макулна дегенерация в България”.



**Д-р Георги
Славчев, дм**

Д-р Славчев е бакалвър по биотехнологии и магистър по молекулярна биология от СУ „Св. Климент Охридски“. През 2014 г. защитава докторат по инфекциозна микробиология. От 2013 до 2017 г. работи в Института по Микробиология на Българската Академия на Науките, където придобива академична степен главен асистент. Д-р Славчев специализира „Оценка на здравните технологии“, сертифициран за работа с TreeAge Pro, специализира допълнително в Лондон, Глазгоу, Балтимор. Автор и съавтор в повече от 30 научни публикации. Той е един от авторите на книгите “Клинични изпитвания: теория, практика, препоръки” и “Практическа епидемиология”.



Маг. фарм Йоанна Вутова

Йоанна Вутова е магистър по фармация от МУ—София. От 2017 г. е част от екипа на НТА ООД, учи и се развива в областта на научните анализи, здравни политики, проучване и координация на международна дейност на НТА ООД, взема участие като съавтор в научни проекти. От началото на 2020 г. активно се занимава с проекти, свързани с измерването на ползи в здравеопазването в България (Value measurement for healthcare).



**Д-р Марта Енчева,
ДМ**

Завършва бакалавър „Екология и опазване на околната среда“ в СУ „Св. Климент Охридски“ и магистър „Микробиология и микробиологичен контрол“. През 2016 г. придобива научно-образователна степен доктор по микробиология. Успешно завършва следдипломна специализация по здравен мениджмънт в ЕВИУМ. От 2017 г. е част от екипа на НТА ООД като експерт анализ и научен дизайн. Интересите ѝ са в областта на молекулярната биология, оценката на здравните технологии, фармакоикономиката и анализа на качеството на живот, свързано със здравето.



**Мария Димитрова,
юрист**

Мария Димитрова е юрист - експерт в областта на фармацевтичните регулации и фармацевтичния пазар. Работила е над 15 години в различни международни компании в областта на фармацията, понастоящем е част от екипа на АС „Николова, Калинов и партньори“ и продължава да работи и да проследява развитието на регулациите в здравеопазването.



Диана Ралева

Диана Ралева е магистър по инженерните науки. През 2016 г. придобива бакалавърска степен по акушерство и гинекология, а през 2018 г. защитава магистратура по здравен мениджмънт в МУ—София. От 2019 г. участва в изготвянето на оценки на здравните технологии и фармакоикономически анализи с акцент върху научната част, както и в проучване на актуалните тенденции, свързани с медицината и здравеопазването. От 2020 г. активно работи по анализи за оценка на бюджетното въздействие на здравните технологии в България.



Екатерина Павлова

Екатерина Павлова е бакалавър по биомедицина с подспециалност невронауки от Университетски Колеж Лондон (UCL), Великобритания. Понастоящем следва магистратура „Експериментална фармакология“ отново в UCL. От края на 2020 г. се развива в областта на здравната политика и фармакоикономика като част от екипа на НТА ООД. Съавтор е в скорошна научна публикация за разпространението на COVID-19, а в бъдеще желае да продължи развитието си чрез защита на докторска степен.

ПРЕДГОВОР

Скъпи читатели,

Обзорният анализ очаквано представя интересна и пълна картина на процесите за осигуряване на навременен достъп до персонализирана медицина до пациентите – иновация, която ще навлиза все по-широко в практиката. НЗОК прояви интерес и подкрепи тази инициатива още на идейно ниво. Разгледани са предизвикателствата, свързани с диагностиката и приложението, регулацията, оценката и финансирането на новите здравни технологии и възможните решения, с които да ги посрещнем.

Развитието на концепцията и регулацията на иновативните лекарствени продукти е дълъг и комплексен процес, а данните от приложението им в реални условия са от съществено значение за определянето на най-доброто лечение за всеки пациент. Очаква се нарастващ брой иновативни лекарствени продукти да бъдат разработени и предоставени на пациентите и здравните специалисти. Подобряването на достъпа до тях може да бъде постигнато само чрез разбиране на всички предизвикателства, по пълен и интегриран начин, така че да бъдат установени навременни стратегии за осигуряване на ползите за пациентите и обществото. Последното е особено важно за динамичното ежедневие на съвременните медици и здравни мениджъри, от които се очаква да съчетаят познанията на медицината, фармацията, епидемиологията, статистиката и икономиката, за да вземат най-адекватните за даден момент решения, основани на доказателства, но и на способността да прогнозират в условията на регулаторната динамика.

Авторският колектив е с опит в оценка на здравните технологии, икономика на здравеопазването, социална медицина, фармацевтично законодателство, здравен и фармацевтичен мениджмънт. Това определя и многоаспектността на подхода към проблематиката на персонализираната медицина и богатството на представената

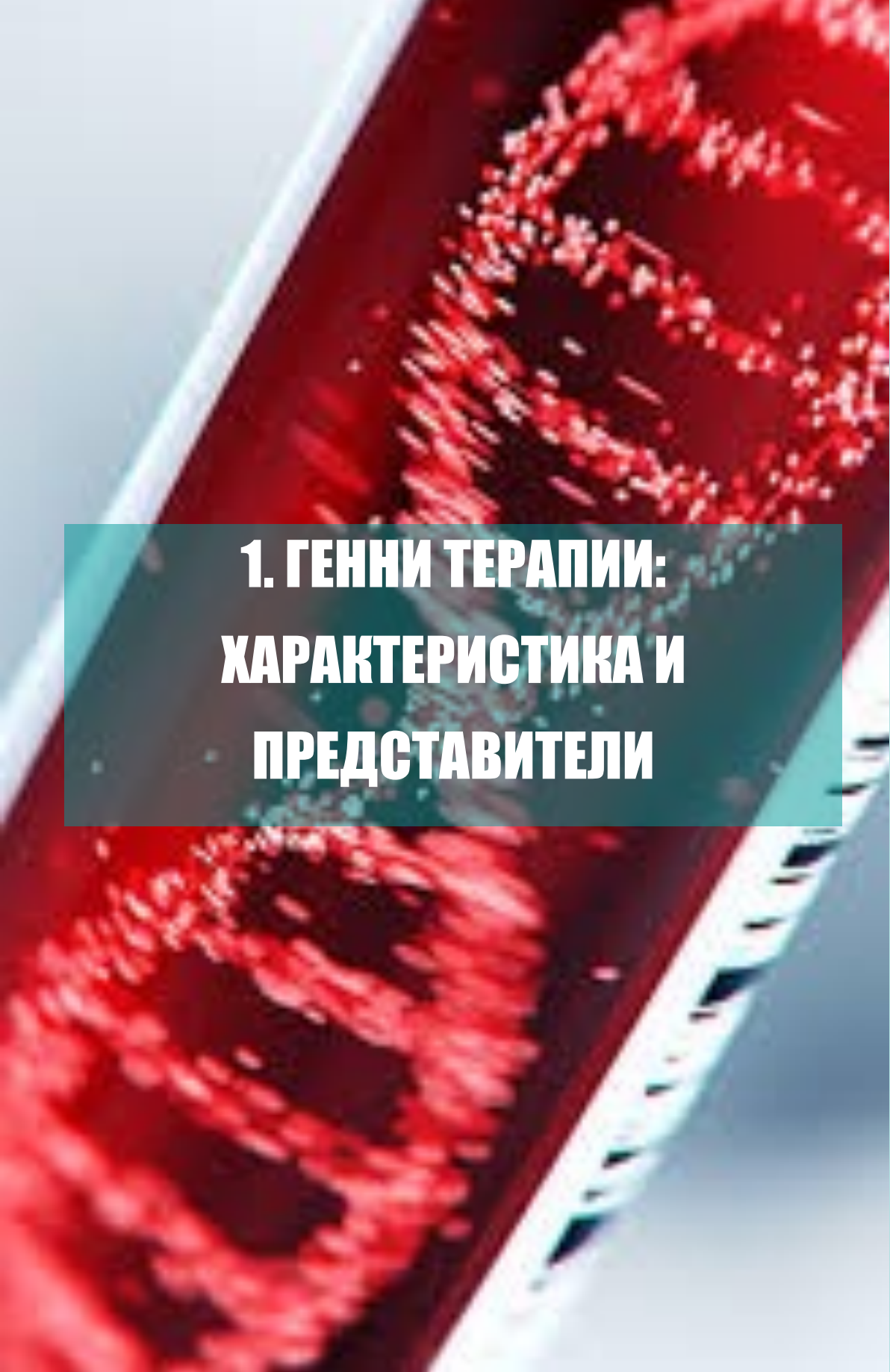
информация.

Обзорният анализ представя систематизирана и подробна информация, необходима за всички специалисти, които са ангажирани в достъпа до иновация в здравеопазването. Обобщението на представения материал под формата на изводи прави ползването на анализа ефективно, а допълнително представената литература дава възможност на всеки, който иска да се задълбочи по-нататък в дадена тема, да го направи с принципите на медицината, основана на доказателства. Вярвам, че този анализ ще е от изключителна полза за множеството заинтересовани страни, които ще направят така, че тези терапии да намерят своето приложение за най-подходящите пациенти.

Приятно четене!

Проф. д-р Петко Салчев, дм

Управител на “Национална здравно-осигурителна каса” (НЗОК)

A close-up, high-magnification image of a DNA double helix. The structure is shown in a vibrant red color, with the two strands of the helix clearly visible, spiraling around each other. The background is a soft, out-of-focus light blue, which makes the red DNA stand out prominently. The lighting highlights the texture and three-dimensional nature of the molecule.

1. ГЕННИ ТЕРАПИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕДСТАВИТЕЛИ

1.1. КЛЮЧОВИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ГЕННИТЕ ТЕРАПИИ

Според агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA), генната терапия представлява *„прилагане на генетичен материал за модифициране или манипулиране на експресията на генния продукт, или за промяна на биологичните свойства на живите клетки с цел терапевтична употреба.“* ⁽¹⁾

Първото одобрено проучване на генната терапия е проведено от Националния здравен институт (NIH) през 1989 г. и за първи път дава доказателства, че човешките клетки могат да бъдат генетично модифицирани и върнати на пациента без вреда.

Генната терапия е техника, която модифицира гените на човек, за да може да се предостави пълно излекуване на дадено заболяване. Генните терапии могат да работят по следните няколко механизма:

- ⇒ замяна на болестотворния ген със здраво копие на гена
- ⇒ инактивиране на ген, причиняващ заболявания, който не функционира правилно
- ⇒ въвеждане на нов или модифициран ген в тялото, за да се подпомогне лечението на заболяването

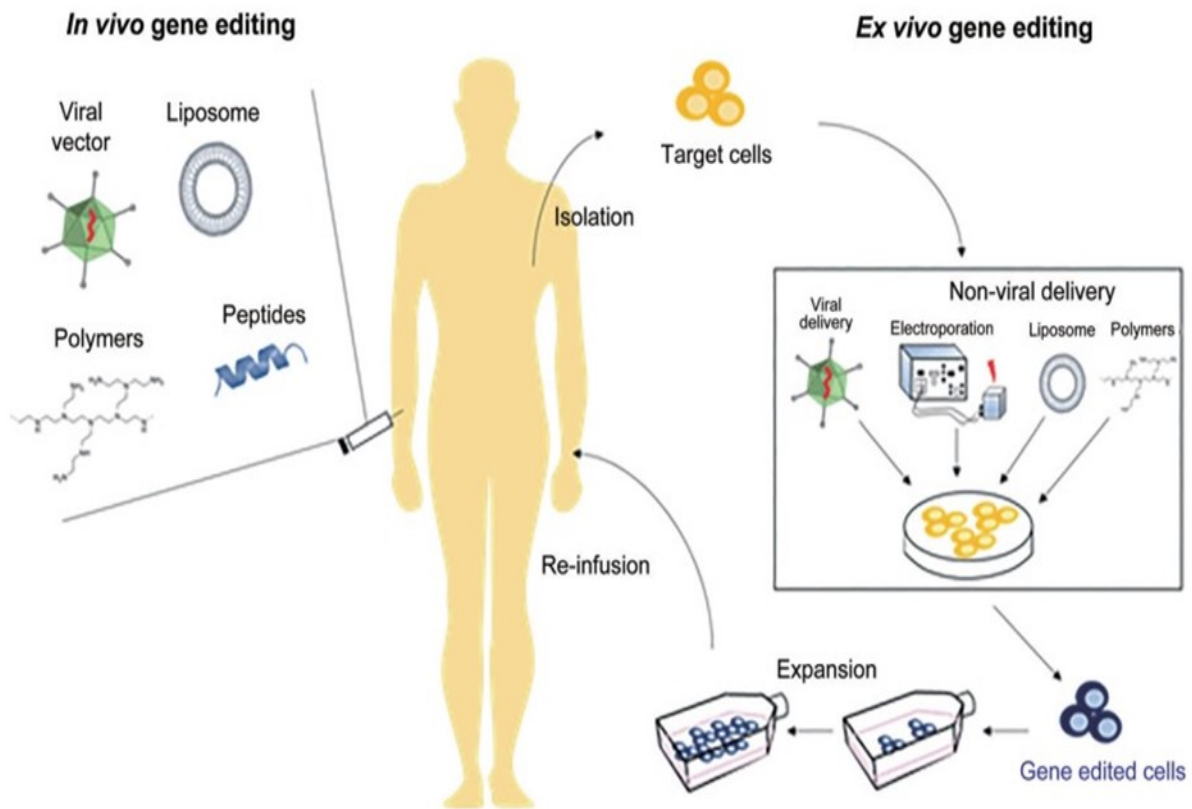
Очаква се в близките 5 години фармацевтичната индустрия да осигури качествено нов тип терапии за нелечими заболявания като болест на Алцхаймер,

хемофилия тип В, някои онкозаболявания, резистентни на антибиотици инфекции и други. Към момента се изпитват около 300 такива терапии, от които 111 са в областта на онкологията. Геномна терапия се търси за болестта на Алцхаймер, която представлява прогресивно дегенеративно заболяване на мозъка. Най-често тя се развива над 65-годишна възраст, но при 5-6% се появява и по-рано - между 30-40 години. Лечението в момента е само симптоматично и единствено може да забави прогреса на заболяването.

Съществуват разнообразни видове генни терапии, включително:

- ⇒ плазмидна ДНК: кръговите ДНК молекули могат да бъдат генетично конструирани, за да носят терапевтични гени в човешките клетки;
- ⇒ вирусни вектори: вирусите имат естествената способност да доставят генетичен материал в клетките и следователно някои продукти за генна терапия се получават от вируси. Веднъж след като вирусите са модифицирани така, че способността им да причиняват инфекциозни заболявания е премахната, тези модифицирани вируси могат да се използват като вектори (носители) за пренасяне на терапевтични гени в човешките клетки;
- ⇒ бактериални вектори: бактериите могат да бъдат модифицирани, с цел предпазване от причиняване на инфекциозни заболявания и след това да се използват като вектори (носители) за пренасяне на терапевтични гени в човешките тъкани;
- ⇒ технология за редактиране на човешки гени: целите на генната редакция е да бъдат разрушени вредните гени или да се поправят мутирвали такива;
- ⇒ терапия, произхождаща от модифицирани гени на пациента: клетките се отстраняват от пациента, генетично се модифицират (често се използва вирусен вектор) и след това се връщат обратно в пациента;

ФИГУРА. 1. СХЕМА НА РАЗЛИЧНИТЕ ПОДХОДИ КЪМ ГЕННАТА ТЕРАПИЯ, ПРИЛОЖИМА КАКТО ЗА РЕДАКТИРАНЕ НА ГЕНИ, ТАКА И ЗА ТРАНСФЕР НА ГЕНИ (2)



ПОСЛЕДНИ ПРОГНОЗИ

До края на 2022 г. се очаква одобрението на около 40 нови терапии. (3)

Генната терапия е активна област на изследване през последните две десетилетия. Към 28. януари 2018 г. десет продукта за генна терапия са одобрени за въвеждане в медицинската практика в поне една държава в света. Последните прогнози за близкото бъдеще варират от 12 до 14 нови генни терапии, представени за одобрение през следващите няколко години.

1.2. ГЕННИТЕ ТЕРАПИИ В ЕВРОПА

Таблица 1 представя преглед на одобрени генни терапии в Европейски съюз (ЕС). Въпреки високите си разходи и голямата несигурност по отношение на ефекта, с която е съпроводена употребата на генните терапии, все пак е факт, че все повече генни терапии биват одобрени за употреба и все повече пациенти имат достъп до тях, благодарение на иновативни модели и схеми за заплащането им.

ПРИМЕР ЗА ГЕННА ТЕРАПИЯ

Лекарственият продукт (ЛП) **Kymriah (tisagenlecleucel)**, предназначен за лечение на остра лимфобластна левкемия на В-клетките, която използва собствените Т-клетки на тялото за борба с рака, има регистрирана пределна цена в България. Това означава, че продуктът може да бъде купуван на свободния пазар, но все още не е реимбурсиран.

За да получи официална реимбурсация, ЛП следва да премине оценките, описани в пети раздел от настоящия обзор. Към днешна дата няма официална информация да е извършена оценка на здравните технологии от Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) за продукта.

Нашите предположения са, че компанията (притежател на разрешение за употреба, ПРУ) по-скоро планира осъществяване заплащането на продукта за български пациенти по реда, по който е осъществявано заплащането за ЛП Spinraza (nusinersen), което се налага най-вече поради необходимостта от наличие на център, в който да бъде „изработено индивидуалното лекарство“ за пациента (*виж специфичните изисквания за подготовка и приложение на продукта*).

ТАБЛИЦА 1. ПРЕГЛЕД НА ОДОБРЕНИ ГЕННИ ТЕРАПИИ

Година	2012	2015	2015	2016	2016	2018
Генна терапия	Glybera	Holoclir	Imlygic	Strimvelis	Zalmoxis	Alofisel
ПРУ	uniQure	HOLOSTEM THERAPY LAVARELATE	AMGEN	Orchard therapeutics	MOLMED	Takeda
Терапевтичен клас	Генна терапия	Инженерни тъкани от стволови клетки	Генна терапия	Генна терапия	Терапия със стволови клетки	Терапия със стволови клетки
Индикация	Дефицит на липопротеин липаза	Дефицит на лимбални стволови клетки	Меланом	АДА-КОИД	Трансплантация на стволови клетки	Перианални фистули в болест на Крон
Тип заболяване	Генетично	Офталмолофично	Онкологично	Имунно/Генетично	Онкологично	Имунно
Обозначение като лекарство-сирак от ЕМА	✓	✓	×	✓	✓	✓
Ценови диапазон в ЕС	€ 1 100 000	£ 80 000	£ 73 000	€ 590 000	€ 160 000	€ 60 000
Пазарна реализация	Добра	Средна	Средна	Средна	Изтеглен от пазара на ЕС	Средна

*ПРУ - Притежател на разрешението за употреба

*АДА-КОИД - дефицит на ензима аденозин деаминаза, комбиниран с остра имунна недостатъчност

*ОПЛ - остра лимфоцитна левкемия

*ХАТ - химерни антигенни рецептори

1.2.1. ИЛЮСТРАЦИЯ НА ОФИЦИАЛНИ ДАННИ ЗА ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА ГЕННИ ТЕРАПИИ

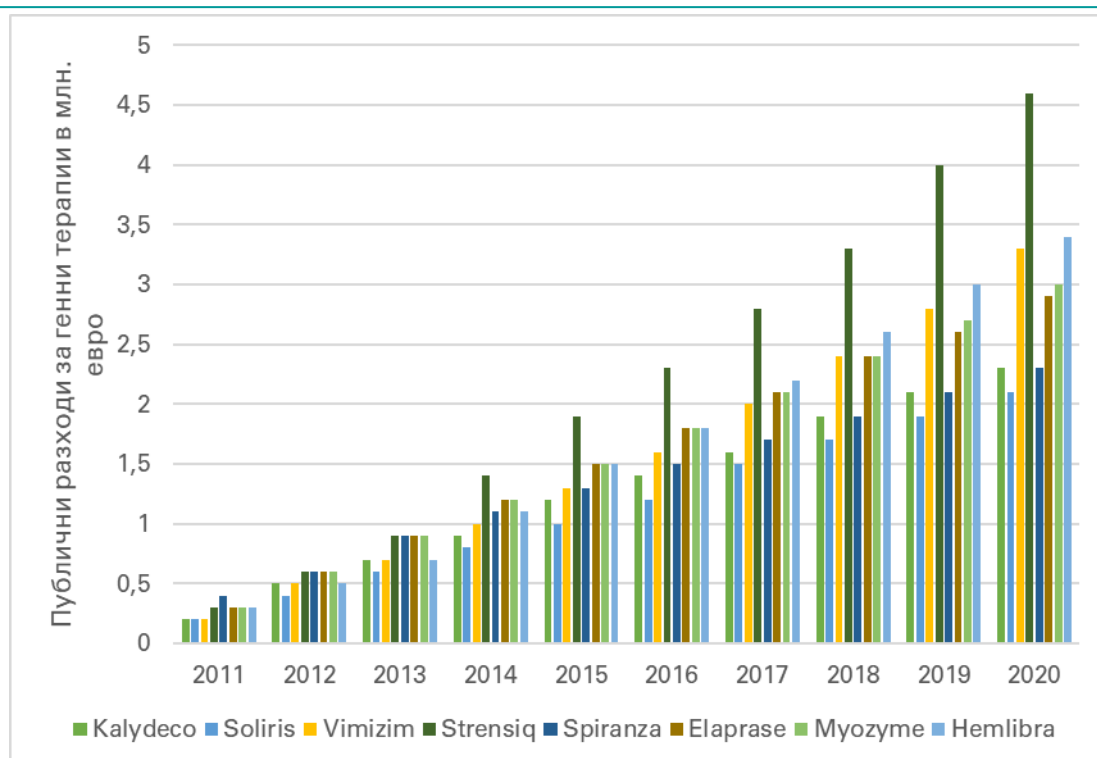
1.2.1.1. ФРАНЦИЯ

ТАБЛИЦА 2. ОФИЦИАЛНИ ДАННИ ЗА ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА ГЕННИ ТЕРАПИИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 10 ГОДИНИ ВЪВ ФРАНЦИЯ (В МЛН.)

Продукт	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kalydeco	0,2	0,5	0,7	0,9	1,2	1,4	1,6	1,9	2,1	2,3
Soliris	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,5	1,7	1,9	2,1
Vimizim	0,2	0,5	0,7	1	1,3	1,6	2	2,4	2,8	3,3
Strensiq	0,3	0,6	0,9	1,4	1,9	2,3	2,8	3,3	4	4,6
Spiranza	0,4	0,6	0,9	1,1	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3
Elaprase	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,6	2,9
Myozyme	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3
Hemlibra	0,3	0,5	0,7	1,1	1,5	1,8	2,2	2,6	3	3,4

*Сумите в таблицата са представени в милиони евро.

ГРАФИКА 1. ОФИЦИАЛНИ ДАННИ ЗА ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА ГЕННИ ТЕРАПИИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 10 ГОДИНИ ВЪВ ФРАНЦИЯ (В МЛН.)



1.2.1. ИЛЮСТРАЦИЯ НА ОФИЦИАЛНИ ДАННИ ЗА ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА ГЕННИ ТЕРАПИИ

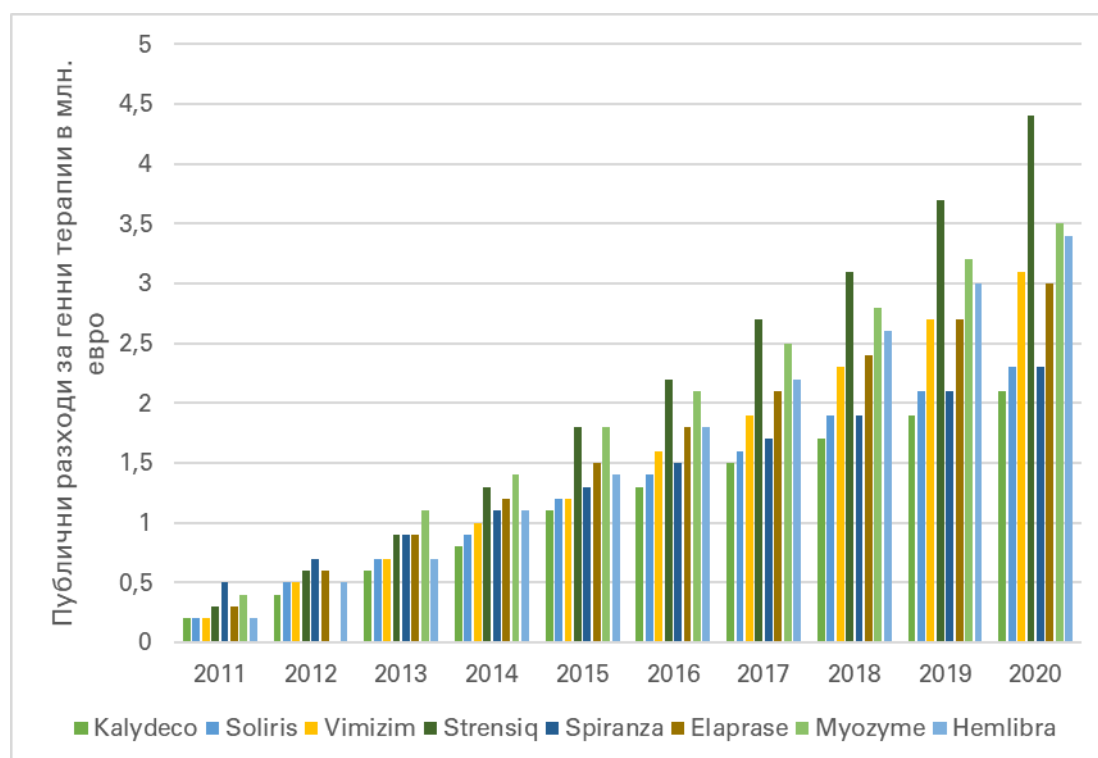
1.2.1.2. ГЕРМАНИЯ

Таблица 3. Официални данни за публични разходи за генни терапии през последните 10 години в Германия (в млн.)

Продукт	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kalydeco	0,2	0,4	0,6	0,8	1,1	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1
Soliris	0,2	0,5	0,7	0,9	1,2	1,4	1,6	1,9	2,1	2,3
Vimizim	0,2	0,5	0,7	1	1,2	1,6	1,9	2,3	2,7	3,1
Strensiq	0,3	0,6	0,9	1,3	1,8	2,2	2,7	3,1	3,7	4,4
Spiranza	0,5	0,7	0,9	1,1	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3
Elaprase	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3
Myozyme	0,4	0,7	1,1	1,4	1,8	2,1	2,5	2,8	3,2	3,5
Hemlibra	0,2	0,5	0,7	1,1	1,4	1,8	2,2	2,6	3	3,4

*Сумите в таблицата са представени в милиони евро.

Графика 2. Официални данни за публични разходи за генни терапии през последните 10 години в Германия (в млн.)



1.3. ПРЕГЛЕД НА НАЛИЧНИ ТЕРАПИИ В БЪЛГАРИЯ

По отношение на заплащането извън официална реимбурсация

За първи път през 2019 г. от НЗОК са одобрени и издадени заповеди за лечението на 25 деца със спинална мускулна атрофия (СМА).

В официален отчет на НЗОК за заплащане на неразрешени ЛП за лица под 18 годишна възраст е отразена следната информация:

	<u>Прогнозна сума</u>
ЛП - Спинраза	3 942 950 лв.
	2 015 853 €

**Източник: НЗОК*

По отношение на проведената процедура по оценка и включване в реимбурсация на ЛП Spinraza (nusinersen)

На 17.04.2019 г. е започнала процедура по оценка на здравните технологии на продукта, като същата е завършена на 27.09.2019 г.

Представяме извадка от доклада за извършената оценка:

„Оценка на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция – НЗОК. Включени са разходите за новата здравна технология, както и други директни медицински разходи. Времевият хоризонт е 5 години – от началото на лекарствената терапията до година 5-та. Очакваният брой болни със СМА е с честота 1,21 на 100 000 души.

При изчисляване на бюджетните разходи е прието, че нивото на реимбурсация от НЗОК на новата технология ще е 100%. Анализът показва, че лечението с *nusinersen* води до увеличени разходи за заплащащата институция, в зависимост от броя на болните, обърнали се към системата на НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Моралните и етични аспекти, свързани с употребата на новата здравна технология.

СМА е тежко протичащо генетично заболяване с начало в детска възраст, което води до бърза инвалидизация и фатален край, и представлява тежко бреме за пациентите, засегнатите семейства и обществото. Досега няма лечение за това заболяване и пациентите бързо прогресират с високо ниво на смъртност, а семействата поемат цялата икономическа тежест. Включването на *nusinersen* в ПЛС ще даде възможност да се забави ходът на заболяването, да се намали степента на инвалидност и икономическото бреме върху семействата и обществото.

Заклучение

СМА е рядко, генетично, прогресиращо невромускулно заболяване, водещо до смърт при бебета и деца. При липса на друго лечение за болните със СМА *nusinersen* е жизнено важен за тези пациенти, поради доказаната ефикасност, безопасност и повишаване на качеството на живот. Приложението на *nusinersen* води до увеличаване на спечелените години живот и годините живот, съобразени с качеството. Разходите за заплащащата институция ще се увеличат при включване на ЛП в ПЛС, но се намаляват общите здравни разходи, поради намаляване на инвалидността и икономическата тежест върху пациентите и техните семейства.“⁽⁴⁾

Оценката на НСЦРЛП завършва със заключение за включване на

продукта в ПЛС при следните ограничения:

Включване:

- в Приложение 1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от НЗОК с МКБ кодове G12.0, G12.1 и ограничение при лица до 18 годишна възраст;

- в Приложение 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.

Особено внимание трябва да се обърне при включването на лекарствени продукти в Приложение 1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от НЗОК, **изискващи инфузии в лечебно заведение.**

Специалната нормативна уредба не въвежда изрична легална дефиниция на понятието „*лекарствени продукти, подходящи за домашно лечение*“. Изводите за това кои са тези продукти следват от няколко нормативни акта, които определят реда на заплащането им от НЗОК.

За да бъде определено едно лекарство като такова за домашно лечение, то следва да отговаря на следните условия:

- **да бъде включено в Приложение 1 на ПЛС** по реда на чл. 262, ал. 6, т. 1 Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ);
- **да бъде предназначено за лечение на заболяване, което е включено списъците по чл. 45, ал.4** от Закона за здравното осигуряване (ЗЗО);
- **да бъде заявено за заплащане пред НЗОК от притежателя на разрешението за употреба по реда, определен в Наредба 10 от 24 март 2009 г.** за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравно-осигурителна каса на лекарствените продукти, медицински изделия и диетични храни за

специални медицински цели, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК (Наредба 10);

- **да бъдат създадени от НЗОК указания/критерии за неговото изписване** в случаите, в които това е необходимо;
- **да бъде отразено в списък, съгласно изискванията на чл. 37, ал. 2 от Национален рамков договор № РД-НС-01-4 от 23 декември 2019 г. за медицинските дейности между Националната здравно-осигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020–2022 г. (НРД);**
- **да отговаря на условията, определени в нормите на чл. 37, ал. 1 и чл. 43 и следващите от НРД.**

ЛП за домашно лечение са разделени на **три групи въз основа на реда за тяхното отпускане**, а именно:

- **ЛП от група IA** – протоколите за тях се разглеждат от комисия в Централното управление на НЗОК, която извършва експертиза по чл. 78, т. 2 ЗЗО, и се утвърждават с решение на управителя на НЗОК съгласно Изискванията на НЗОК при издаване и утвърждаване на протоколи за конкретни заболявания;

- **ЛП от група IB** – протоколите за тях се разглеждат от комисия в РЗОК, която извършва експертиза и се утвърждават с решение на директора на РЗОК, с изключение на ЛП, за които изрично е посочено в съответните изисквания на НЗОК при издаване и утвърждаване на протоколи за конкретни заболявания, че се разглеждат от комисията в централно управление на НЗОК и се утвърждават с решение на управителя на НЗОК;

- **ЛП от група IC** – протоколите за тях се заверяват в РЗОК;

- **група II** – ЛП, които не се назначават и предписват с протокол.

НЗОК заплаща само за ЛП, които са включени в ПЛС, подадено е заявление от ПРУ по реда на чл. 4 от Наредба 10, предназначен е за лечение на заболявания, включени в списъка по чл. 45, ал. 4 от ЗЗО (определен с Решение № РД-НС-04-12 от 10. февруари 2016 г. за утвърждаване на списъка със заболяванията, за чието домашно лечение на територията на страната НЗОК заплаща напълно или частично ЛП, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели (Списъка), последно изменен и допълнен от 13. февруари 2018 г. с ДВ бр. 14)), спазени са изисквания за неговото предписване и са налице указанията относно реда за предписване и отпускане.

За да бъде заплащан ЛП за домашно лечение с ново международно непатентно наименование (INN), е необходимо да е проведено и задължително централизирано договаряне на отстъпки въз основа на чл. 45, ал. 10 от ЗЗО. Тази отстъпка се договаря в размер не по-малък от 10 % от разходите на НЗОК за съответния продукт и не се приспада от вече договорената отстъпка за включване на ЛП по чл. 21, ал. 2 от Наредба 10.

НЗОК заплаща ЛП на търговците на дребно или на лечебните заведения (продукти по Приложение 2 на ПЛС) на стойност, която се формира като нивото на заплащане, определена съгласно чл. 55, респективно чл. 53 от Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти („Наредба“).

Въпросът с реалното осигуряване на достъп до ЛП, предназначени за домашно лечение, минава не само през създаването на инструкции от НЗОК за тяхното предписване, но и през възможността нуждаещите пациенти реално да могат да приложат ЛП. Част от продуктите, включени в Приложение 1 на ПЛС, условно могат да бъдат наречени „лекарствени продукти за домашно лечение“, тъй като понякога тяхното приложение в домашни условия е невъзможно, създава трудности за пациенти или може да компрометира ефекта от

терапията. Затова терминът „за домашно лечение“ следва да се разбира по скоро като показател за начина, по който ЛП ще се реимбурсира, т.е. как здравноосигурените лица ще получават ЛП, с какви документи той ще се предписва и отпуска, от какви специалисти, кои са лицата, за които продуктът ще се заплаща и какви ще бъдат финансовите потоци на НЗОК.

Обикновено проблемите с осигуряване на ефективен достъп до терапия се появяват при ЛП, включени в Приложение 1 на ПЛС, които изискват приложение с помощта на медицински специалист или задължително приложение в условията на лечебно заведение. Такива са най-често ЛП за инжекционно приложение или приложение чрез инфузия.

За всички тези ЛП към днешна дата не е осигурен ред за заплащане на медицинските дейности по приложение в болнични условия.

Към настоящия момент НЗОК не е предвидила ред и бюджет за заплащане на приложението на ЛП от Приложение 1 на ПЛС и ПРУ/местните представители за всеки от ЛП са разработили самостоятелни програми за подкрепа на пациента. Чрез такива програми се осигурява оборудване на специални медицински кабинети и се гарантира заплащането на медицинските дейности и консумативите за всеки отделен пациент.

Считано от 1. януари 2020 г. управителят на НЗОК (съгласувано с БЛС) е одобрил критерии за лечение на деца при провеждане на лечение при 5q СМА в извънболничната помощ. Едновременно с това НЗОК е публикувала и специални указания за транспорт, отпускане и прилагане на ЛП, вкл. ограничение за местонахождението на аптеките, в които може да бъде извършено отпускането на продукта.

Няма как да не бъде отбелязано, обаче, че всичко това се случи благодарение на огромен обществен натиск и медийна гласност, което доведе и до светкавичност в предприетите действия от страна на българската администрация.

По-долу накратко представяме някои важни данни от изискванията за изписване на продукта.

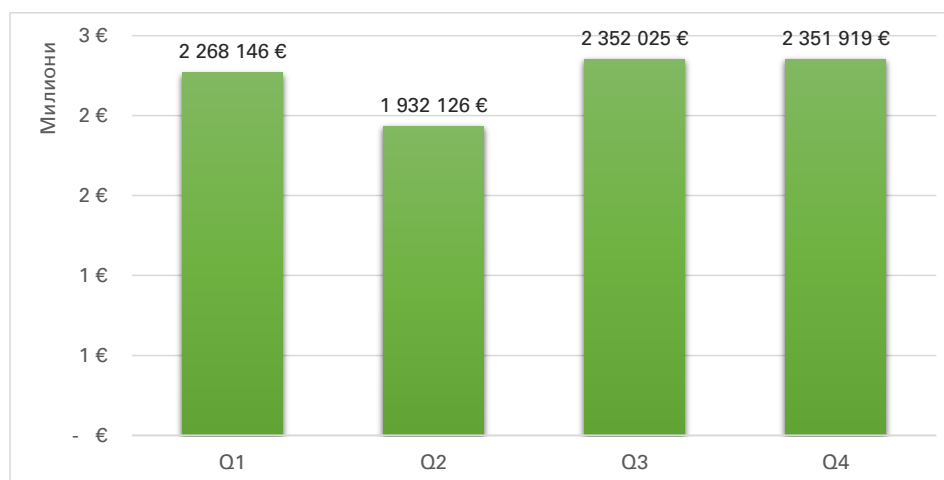
Лечението на пациентите и приложението на продукта се извършва само в четири лечебни заведения (3 в София и 1 в Пловдив).

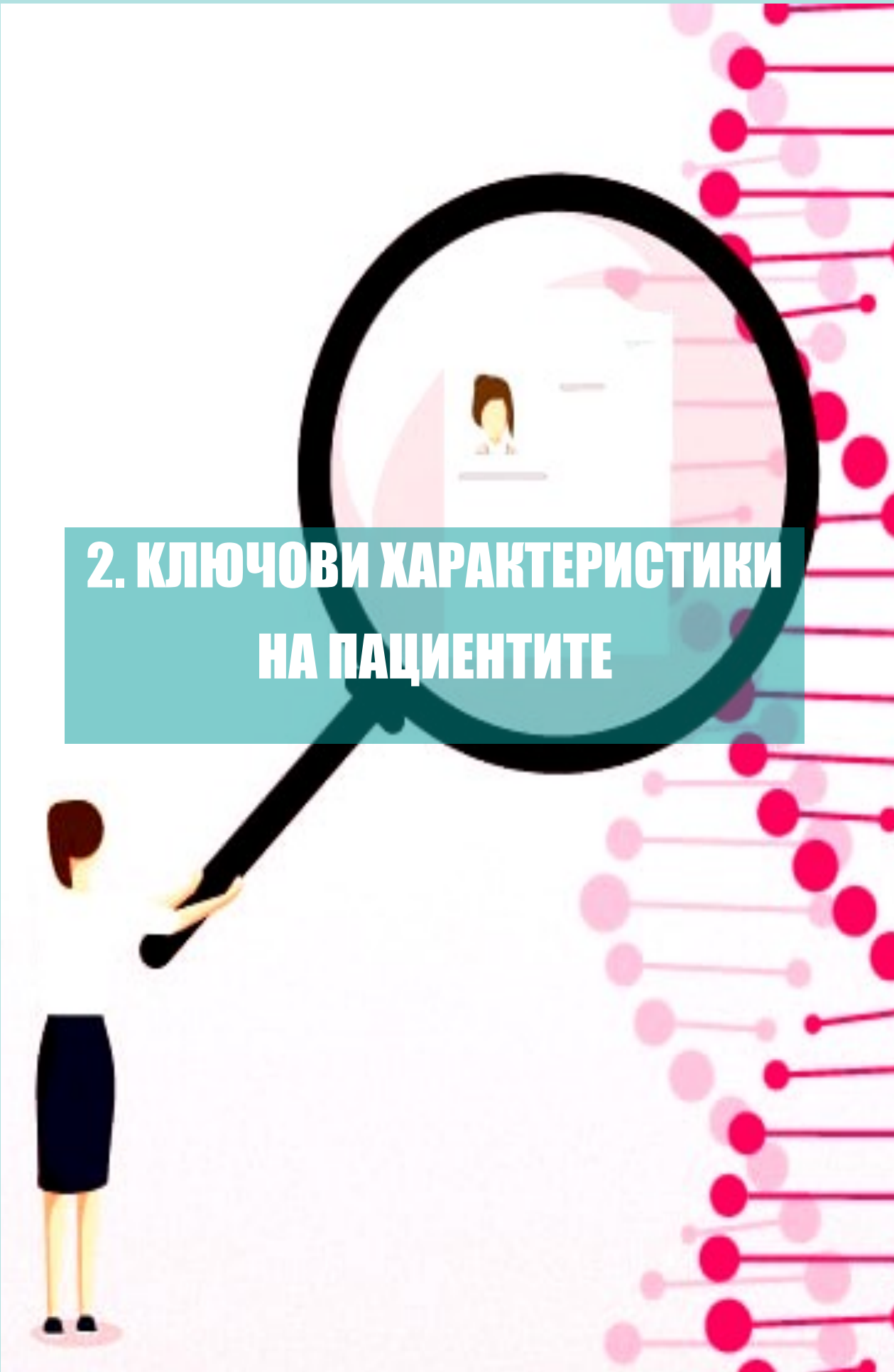
Критерии за започване на терапията са:

- наличие на сигурна диагноза – клинична симптоматика, потвърдена на базата на теста за делеция на SMN1 гена и потвърдена диагноза 5q CMA;
- пациентът е без симптоми за CMA на възраст 1 седмица, има поне две копия на гена SMN2;
- липса на тежка сколиоза, която би затруднила интратекалното приложение на медикамента;
- липса на изключващи критерии (единият от изключващите критерии е участието на пациента в клинично изпитване за CMA).

1.3.1. ОФИЦИАЛНИ ДАННИ ЗА ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА SPINRAZA В БЪЛГАРИЯ

Графика 3. Официални данни за публични разходи за SPINRAZA в България през 2020г.



The image features a woman in a white top and dark skirt holding a large magnifying glass. The lens is focused on a document that contains a small portrait of a person. The background is decorated with a pattern of pink and red circles connected by lines, resembling a molecular or network structure. A teal banner is overlaid on the magnifying glass.

2. КЛЮЧОВИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Като надграждат десетилетия научен, клиничен и производствен напредък, генните терапии подобряват живота на пациенти с различни онкологични и наследствени **генетични заболявания**. Възможността да осигурят **трайни ползи** за човешкото здраве, водени от научния напредък и клиничните успехи през последните години, оправдава постоянния оптимизъм и нарастващите усилия за превръщането на генните терапии в част от стандартния арматуриум за лечение.⁽⁵⁾

Затруднения в достъпа до генни терапии

Разработването на генни терапии е сложен процес. Научни изследвания показват, че основни причини за отрицателен резултат на заявлението за разрешение за употреба (МАО) в Европа са недостатъчните доказателства за клинична ефикасност и безопасност.⁽⁶⁾ Регулаторите са наясно, че лекарствените продукти за модерна терапия (АТМР) са насочени към заболявания с **висока незадоволена медицинска нужда**, като в Европа са приложени няколко стратегии за ускоряване на процеса по одобрение.^(6,7) Въпреки това, издаването на **положително разрешение** за употреба **не гарантира достъпа на пациентите** до тези терапии - в Европа, след регулаторно одобрение, здравните технологии се оценяват по тяхната стойност с последващи (или паралелни) преговори за ценообразуване и реимбурсиране.⁽⁸⁾ Лесният достъп до потенциално ефективни, но значително скъпи терапии представлява огромно

предизвикателство пред нуждаещите се пациенти.⁽⁵⁾ **Най-често споменаваният от пациентите проблем** (84%) по отношение на достъпността е свързан с **високите разходи** за терапия и нейното заплащане/реимбурсиране (51%). **Генерирането на доказателства** при ограничени резултати от клинични изпитвания (81%), също е сериозна пречка за достъпа на пациентите до тези терапии.

Клинична популация от пациенти

ЛП за генна терапия се използват при **широк спектър от клинични показания**, насочени към **хетерогенна популация** от пациенти по отношение на фактори като основно заболяване, съпътстваща заболяемост и съпътстваща терапия.⁽⁹⁾ Ръководството на ЕМА от 2009 г. за клинично наблюдение и проследяване на пациенти след лечение с ЛП за генна терапия ("Guideline on follow up patients administered with gene therapy medicinal products", 2009), отчита рисковия профил на генните терапии, основната и съпътстваща заболяемост на целевата популация и характеристики на пациентите.⁽⁹⁾

Диагнози, при които са приложими генни терапии

ЛП за генна терапия, преминали успешни клинични изпитвания, вече са приложими при широк спектър от генетични или придобити заболявания:

- ⇒ **метахроматична левкодистрофия**
- ⇒ **спинална мускулна атрофия**
- ⇒ **тежък комбиниран имунодефицит**
- ⇒ **наследствена ретинална дистрофия**
- ⇒ **неоперабилен меланом с регионални или далечни метастази**
- ⇒ **рецидивиращ или рефрактерен мантийно-клетъчен лимфом (MCL)**
- ⇒ **зависима от трансфузия бета-таласемия**
- ⇒ **В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)**

- ⇒ рецидивиращ дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL)
- ⇒ първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL)

Характеристики на пациентите, подходящи за лечение с ЛП за генна терапия

Популацията от пациенти, подходящи за лечение с генни терапии е група с **подчертана хетерогенност** - от епидемиологична гледна точка и във възрастово отношение, това са пациенти с разнообразни клинични и етиологични характеристики на заболяванията.

◇ Педиатрични пациенти с метакроматична левкодистрофия (МЛД)

МЛД е рядко наследствено невродегенеративното заболяване, свързано с мутация в гена, необходим за синтез на ензима арилсулфатаза А (*ARSA*). МЛД се характеризира с натрупване на сулфатиди, което води до токсично увреждане на клетките на нервната система, черния дроб и бъбреците. Съществуват три форми на болестта според възрастта на първоначална изява - късна детска форма, ювенилна и при възрастни заболяемостта варира между 0,5 и 1/50 000 (60% за късната детска форма, 20-30% за ювенилната и 10-20%- при възрастни). Смята се, че болестността е 1/625 000. ⁽¹⁰⁾

Клиничната картина се характеризира с моторни или психиатрични симптоми, а прогресията е бавна. Заболяването може да се манифестира като епилептични пристъпи. ⁽¹⁰⁾

Генната терапия **Libmeldy** за лечение на МЛД е разрешена за употреба от ЕМА през 2020 г., след преминало успешно клинично изпитване. ЛП, който се използва за лечение на педиатрични пациенти с МЛД представлява автоложна, обогатена с CD34+ клетки популация, която съдържа хемопоетични стволови и прогениторни клетки, трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка *ARSA*.

Генната терапия се прилага:

- ⇒ при педиатрични пациенти с късна детска или ранна ювенилна форма на заболяването, които все още не са развили признаци или симптоми;
- ⇒ при педиатрични пациенти с ранна ювенилна форма на МЛД, които имат начални симптоми, но ходят самостоятелно и при които все още не се е развило влошаване на умственото състояние. ⁽¹¹⁾

Основното проучване отчита **най-големи ползи** при **педиатричните пациенти** с МЛД, които все още не са развили симптоми на заболяването, и е по-малко изразена и по-променлива полза при пациентите с ранна ювенилна форма на МЛД. Тъй като МЛД е рядко заболяване, проучванията са малко, а наличните данни за нежелани реакции - ограничени, е нужно дългосрочно проследяване. Предвид сериозността на заболяването и липсата на съществуващи лечения, ЕМА отчита ползите от генната терапия като по-значими от рисковете и разрешава употребата на продукта в ЕС. ⁽¹¹⁾

◇ Пациенти със СМА с наследени мутации

СМА е генетично заболяване с автозомно-рецесивно унаследяване, което се характеризира със загуба на алфа мото неврони и прогресираща мускулна слабост. При СМА се засяга най-често проксималната мускулатура, с увреждане на мотоневроните на гръбначния мозък. СМА е с годишна честота от приблизително 9,4 : 100 000 живородени. СМА тип 1 съставлява приблизително 60% от случаите, останалите 40% са на СМА тип 2 и тип 3 с разпространение 1,5 на 100 000. Поради високата смъртност на новородени със СМА тип 1 и малкия брой пациенти на над 2-годишна възраст, преживели без постоянна вентилация при най-добра поддържаща грижа, разпространението варира от 0,04 до 0,28 на 100 000 население.

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) е ЛП за генна терапия при пациенти със СМА. Предназначен е за пациенти с наследени мутации, засягащи гени *SMN1*, които са диагностицирани със СМА тип 1 (най-тежък) или имат до 3 копия на *SMN2* ген. ⁽¹²⁾ Здравната технология Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) отговаря на неудовлетворените нужди при новородени пациенти със СМА тип 1 (с две копия на *SMN2*), като демонстрира висока клинична ефикасност по отношение превенцията на смърт и приложението на постоянна вентилация, освен това води до подобряване двигателната функция на пациентите. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) отчита, че ползите от генната терапия са по-големи от рисковете и този продукт може да бъде разрешен за употреба в ЕС. ⁽¹³⁾

◇ **Пациенти с тежък комбиниран имунодефицит, дължащ се на дефицит на аденозин дезаминаза (ADA-SCID)**

Първичните имунни дефицити (ПИД) са наследствени заболявания на имунната система, при които пациентите са предразположени към развитие на тежки инфекции, имунна дисрегулация с автоимунно заболяване и аберантна възпалителна активност, както и злокачествени заболявания. ПИД се срещат средно при 1: 2 000 живи раждания. Най-често се категоризират според комбинацията на нарушените механизми на имунния отговор и клиничните характеристики, както и в зависимост от специфичния генетичен дефект. ⁽¹⁴⁾

ADA-SCID е рядко наследствено заболяване с мутация в гена, необходим за синтеза на ензима аденозиндезаминаза (ADA). Тъй като ADA е жизнено важен за поддържане на здрави лимфоцити, имунната система на пациентите с ADA-SCID не функционира правилно и без ефективно лечение те **рядко живеят повече от 2 години.** ⁽¹⁵⁾

Концепцията за генна терапия при ПИД е осигуряване на автоложна опция за трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ТХСК), използвайки собствените ХСК на пациента, които се коригират *ex vivo* чрез добавяне на "нормално" копие на отговорен за

заболяването ген или, в близко бъдеще, коригиране на ендогенния дефектен ген *in situ* в ХСК. ⁽¹⁴⁾

Strimvelis е ЛП за лечение на пациенти с ADA-SCID, които не могат да бъдат лекувани с костномозъчна трансплантация, поради липсата на подходящ съвместим донор. Здравната технология представлява автоложна, обогатена с CD34+ клетки фракция, която съдържа CD34+ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA κДНК последователност. Генната терапия предлага възможност за излекуване и подобрява функциите на имунната система при пациенти с ADA-SCID. Резултатите от основното проучване на Strimvelis показват, че е ефективен за подобряване на преживяемостта на пациентите с животозастрашаващото заболяване. ⁽¹⁵⁾

◇ **Възрастни и педиатрични пациенти със загуба на зрението поради вродена ретинална дистрофия**

Наследствените ретинални дистрофии са хетерогенна група наследствени заболявания със сравнително ниска честота в човешката популация, характеризиращи се със засягане на различни слоеве на ретината. ⁽¹⁶⁾ При пациентите с генетични ретинални дистрофии най-често е засегнат комплексът ретинен пигментен епител – фоторецептори, причиняващ тежко зрително увреждане – загуба на нощно зрение, зрително поле, цветно зрение и зрителна острота в началните етапи и водещи до прогресивна и тежка загуба на зрителната функция чрез промяна в анатомията и функцията на ретината. ⁽¹⁶⁾

Леберовата конгенитална амавроза е наследствено заболяване, обединяващо няколко rod-cone ретинални дистрофии с ранно начало, често още при раждането децата са с намалено зрение и нистагъм. Честотата му е 1:33000 население. Повечето педиатрични пациенти имат нормално умствено развитие, но се срещат и системни асоциации, включващи умствена изостаналост, глухота, епилепсия, бъбречни аномалии, скелетни малформации и ендокринна дисфункция. ⁽¹⁶⁾

При много от пациентите в педиатричната популация, още при раждането не се регистрира активност на електроретинография (ЕРГ). Това отличава заболяването от другите генерализирани ретинални дистрофии, при които електрофизиологичната активност намалява бавно и постепенно с напредване на възрастта (напр. при пигментозен ретинит).⁽¹⁶⁾

От 2018 г. има ефективно лечение за това рядко генетично заболяване, с разрешена за употреба генна терапия. **Luxturna (voretigene neparvovec)** е ЛП за лечение на вродена дистрофия на ретината, причинено от мутация в двата алела на *RPE65* гена. *RPE65* е отговорен за производството на ензим, наречен all-транс-ретинил изомераза, който е необходим за нормалното функциониране на клетките на ретината.⁽¹⁷⁾ Резултатите от генната терапия показват трайно подобрене на зрителната острота до различаване на обекти, подобрени периметрични резултати, подобрена мобилност в пространството, поява на изразена зенична реакция, без съществени странични ефекти.⁽¹⁶⁾ Очакваното подобрене в качеството на живот на пациентите се счита за важна клинична полза, като се има предвид липсата на одобрени лечения за това прогресивно дегенеративно заболяване.⁽¹⁷⁾

◇ Пациенти с бетаталасемия над 12-годишна възраст, които се нуждаят от редовни хемотрансфузии

Пациентите с това генетично заболяване имат дефицит в производството на бета-глобин, ниски нива на хемоглобин и се нуждаят от чести кръвопреливания. Зависима от трансфузия бета-таласемия е тежко заболяване, при което възможностите за лечение са ограничени. **Zynteglo** е ЛП за лечение на пациенти над 12 год. възраст, при които бета-глобин не липсва напълно и при които трансплантация на стволови клетки е подходяща, но няма съвместим донор. Здравната технология представлява автоложни CD34+ клетки, кодиращи гена на β A-T87Q-глобин.⁽¹⁸⁾

◇ **Възрастни пациенти с неоперабилен меланом в напреднал стадий**

Пациентите с неоперабилен меланом (стадий IIIB, IIIC и IVM1a) имат регионални или далечни метастази без костно, мозъчно, белодробно или друго висцерално заболяване.⁽¹⁹⁾ **Imlygic (talimogene laherparepvec)** е генна терапия, показана за лечение на възрастни пациенти с това онкологично заболяване. Онколитичното имунотерапевтично средство talimogene laherparepvec е модифицирано, за да се реплицира в туморите и да произвежда имуностимулиращия протеин човешки GM-CSF. Здравната технология причинява смърт на туморните клетки и освобождаване на туморни антигени. Смята се, че заедно с GM-CSF, той предизвиква системен антитуморен имуен отговор и отговор от страна на ефекторните Т-клетки.⁽¹⁹⁾

◇ **Педиатрични пациенти и млади възрастни до 25-годишна възраст с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), която не се е повлияла от предходно лечение или трансплантация на стволови клетки;**

◇ **Възрастни пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) при, които онкологичното заболяване рецидивира след две или повече предходни лечения.**

Kymriah (tisagenlecleucel) е ЛП за лечение на тези два вида онкологични хематологични заболявания.⁽²⁰⁾ Kymriah съдържа собствените Т-клетки на пациента, генетично модифицирани в лаборатория да произвеждат протеина, наречен химерен антигенен рецептор (CAR). CAR може да се прикрепя към друг протеин на повърхността на ракови клетки, наречен CD19. Когато Kymriah се прилага на пациента, модифицираните Т-клетки се прикрепват към раковите клетки и ги убиват, като по този начин помагат за излекуване на онкологичното заболяване.⁽²⁰⁾

◇ **Възрастни пациенти първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL)**

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) е генна терапия, предназначена за лечение на възрастни пациенти, чието онкологично заболяване е рецидивирало или не се повлиява от предходно лечение. ⁽²¹⁾ Основно проучване показва, че Yescarta е ефективен при излекуване на онкологичното заболяване при много пациенти с DLBCL и PMBCL, които не са се повлияли от предходно лечение или заболяването им е рецидивирало. Броят на пациентите, с излекувано онкологично заболяване или с поне частично повлияване, е по-висок от този при пациентите, получаващи стандартна грижа. ЕМА отчита, че ползите от употребата на Yescarta са по-големи от рисковете и ЛП може да бъде разрешен за употреба в ЕС. ⁽²¹⁾

◇ **Възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантийно-клетъчен лимфом (MCL)**

MCL е агресивен подтип на неходжкинов лимфом, който се развива от аномални В-лимфоцити. ⁽²²⁾ Настоящият стандарт на грижа за MCL включва лечение със стволови клетки, взети от собственото тяло на пациента и редица различни режими на терапия. Докато пациентите с MCL могат да реагират добре на първоначалното лечение, често се случва болестта им да се завърне или да не реагират на лечението. ⁽²²⁾

Има някои терапевтични възможности за пациенти с рефрактерна/ рецидивираща MCL, но поради развитието на резистентност към химиотерапия, лечението на пациенти с тези форми на заболяването е предизвикателство, поради което за тези пациенти е налице незадоволена медицинска нужда. ⁽²²⁾

На 15. октомври 2020 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) издава условно разрешение за употреба на ЛП **Tecartus (автоложни анти-CD19-трансдуцирани CD3+ клетки)**,

предназначен за лечение на рецидивирал или рефрактерен мантийно-клетъчен лимфом. Tecartus е CAR-T усъвършенствана терапия, която принадлежи към ново поколение персонализирани имунотерапии за онкологични заболявания, които се основават на събиране и модифициране на собствените имунни клетки на пациентите. ⁽²²⁾ Експертната комисия на ЕМА за клетъчни и генно базирани лекарства, установява, че ползите от Tecartus надвишават възможните рискове при лечението на рефрактерен/рецидивиращ MCL при пациенти, които са получили повече от два предходни режима на терапия. ⁽²²⁾

⇒ **Промяна в хода на терапията**


Популациите пациенти, включени в изпитвания за генни терапии са **изключително хетерогенни**. Генните терапии се прилагат при пациенти с **хронични заболявания**, свързани с **дълга продължителност на живота**, но и при пациенти със заболявания, които предполагат **кратка продължителност на живота**. Лечението с генни терапии може да постигне ефект на излекуване при редица пациенти, а при други пациенти само да намали степента/прогресията на заболяването. ⁽²³⁾ Понастоящем, по-голямата част от изпитванията за генни терапии (приблизително 70%) се провеждат при **пациенти с онкологични заболявания**. Те често са неизлечимо болни и с кратка продължителност на живота, а предходно лечение с мощни агенти (химиотерапия, лъчетерапия, ЛП за генни терапии и др.) може потенциално да попречи на интерпретацията на данните, събрани в периода на проследяване. Усложненото клинично състояние и степента на изтощение при тези пациенти често ограничават възможността за провеждане на обширни последващи клинични изследвания. ⁽²³⁾

ЛП за генна терапия са изключително обещаващи стратегии за лечение, с потенциал за лечение на широк спектър от генетични заболявания. ⁽²⁴⁾ Последни публикации сочат, че броят на клиничните изпитвания, използващи генни терапии като ЛП, се увеличава непрекъснато през последните години.

Целевата популация и характеристиките на пациентите, общото здравословно състояние и очакваният процент на преживяемост при приложение на генни терапии могат да окажат значително влияние върху дългосрочното проследяване, независимо от използваните подходи на лечение. ⁽²³⁾

ИЗВОДИ

- ⇒ След почти 30 години напредък и редица неуспехи, генните терапии бързо се превръщат в ключов компонент на терапевтичния подход за различни наследствени и придобити човешки заболявания. Генни терапии за наследствени имунни разстройства, хемофилия, очни и невродегенеративни разстройства, както и лимфоидни онкологични заболявания, получават одобрение за употреба в САЩ и Европа.
- ⇒ Лесният достъп до потенциално ефективни, но значително скъпи генни терапии, представлява огромно предизвикателство пред нуждаещите се пациенти. Високите разходи за тези терапии, тяхното заплащане/реимбурсиране, както и ограничените резултати от клинични изпитвания са сериозна пречка за достъпа на пациентите до тях.
- ⇒ Подобряването на достъпа на пациентите и гарантиране ползите от нарастващия брой генни терапии може да бъде постигнато чрез разбиране и решаване на всички предизвикателства и установяване на навременни стратегии за интегрирането на тези терапии.
- ⇒ Целевата популация и характеристиките на пациентите, общото здравословно състояние и очакваният процент на преживяемост при приложение на ЛП за генна терапия могат да окажат значително влияние върху приложеното лечение на пациентите.
- ⇒ Очакваното подобрене в качеството на живот на пациентите, третирани с генни терапии, се счита за важна клинична полза, предвид липсата на лечения за редица прогресивни дегенеративни заболявания.

A photograph of a person in a blue shirt playing chess. The person's face is blurred in the background. In the foreground, a hand is moving a white king piece. The chessboard is filled with white and blue pieces. A teal rectangular box is overlaid on the image, containing the text.

3. ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

3. ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Потенциалният лечебен ефект и еднократното прилагане на генните терапии създават набор от предизвикателства пред реимбурсацията на тези технологии, тъй като здравните системи, както и производителите на лекарства, се борят с осигуряването на адекватен достъп на пациентите. Тежестта и възможността от оформянето на нови механизми за достъп и финансиране, както и намирането на начини за артикулиране на ползите от продукта към платците, пада върху първите компании, които въвеждат в употреба тези иновативни продукти.

Предизвикателства, свързани с диагностиката

Необходима е точно дефинирана диагноза, поставена въз основа на геномно-базирана стратегия за тестване, предоставяща информация за специфичната генетична мутация, която да предшества лечението с цел точна идентификация на популацията от пациенти, които ще се възползват от съответната *in vivo* генна терапия. Например, група наследствени очни заболявания, класифицирани като „пигментозен ретинит“, причиняват прогресивна загуба на зрение, водеща до двустранна слепота.⁽²⁵⁾ Над 3000 генетични мутации са идентифицирани като отговорни за пигментозния ретинит.⁽²⁵⁾ Генетичната хетерогенност сама по себе си е предизвикателство пред възможността да се идентифицира дефектния ген, който да се замести или заглуши, след което да се използва правилната стратегия за лечение на въпросния ген. Стратегиите за идентифициране на причините за генетични мутации се подобряват след развитието на технологиите за секвениране от ново поколение (NGS).⁽²⁶⁾ Тези NGS технологии стимулират клиничното приложение на геномни диагностични тестове.⁽²⁷⁾ Вече са на разположение тестове за генни панели за откриване на мутацията в гените, които причиняват пигментозен

ретинит⁽²⁸⁾, за да се даде възможност за последващо лечение с генни терапии като Luxturna.⁽²⁹⁾

През последните няколко години NGS технологиите постигнаха голям научен напредък, включително и в клиничните изследвания, като предоставиха по-задълбочена представа за генетичните предпоставки за много заболявания. Внедряването на NGS в клиничните условия, обаче, все още е изправено пред някои бариери. **Първо, бързото генериране на огромни количества секвенции представлява огромно предизвикателство за интеграцията на данните.** Например, цялостното геномно секвениране може лесно да открие многобройни генетични вариации между пациенти и здрави доброволци, но ще бъде трудно да се извлече клинично полезна и използвана информация, както и да се потвърдят значими асоциации генотип-фенотип.

Генетиката на човек не е единственият определящ фактор за риска от заболяване и лекарствения отговор. Разнообразие от демографски и клинични фактори (като възраст, пол, етническа принадлежност, патологичен стадий и медицинска история) биха могли да усложнят вземането на клинични решения. Ето защо е важно да се контролират факторите при развитието на надеждни и възпроизводими молекулярни маркери. **Второ, липсва стандарт за контрол на качеството на данните за секвениране.** Проблемът с грешките в секвенирането остава значим, тъй като такива грешки не се различават от генетичните вариации и могат да бъдат погрешно идентифицирани като мутации, свързани с фенотипа. Известно е, че всички налични в търговската мрежа NGS платформи имат различни по тип и честота грешки. Всеки тип грешка трябва да бъде внимателно оценен и коригиран, за да се сведе до минимум потенциалното въздействие върху анализа на данните нататък по веригата. Необходимо е да се разберат принципите, предимствата и ограниченията на биоинформационните стратегии, така че да се създадат подходящи методики, способни да генерират надеждни аналитични резултати.

Начините за прилагане на регулаторните стандарти за контрол на

качеството при транслационни изследвания и клинични тестове изискват повече внимание в бъдеще. Необходимо е да се създаде надеждна база данни с референтни ДНК/РНК проби. **Трето, голямото натрупване на данни повдига и някои етични въпроси. Дали и как да се предоставят резултатите от геномното секвениране на пациентите остава под въпрос.** Реалността с NGS данните е, че клинично и биологично важна информация често остава скрита от огромни количества „шум“ или фалшиво положителни резултати, а последиците от фалшиво положителната диагноза могат да бъдат огромни. NGS тестването може да бъде полезно за много хора и семейства, но поставя етични, правни и социални въпроси. NGS има неограничен потенциал да открива случайни геномни находки с ограничена или неизвестна клинична полза. Възможността да се интерпретират множеството генетични вариации е ниска, а големият обем информация може да създаде известни проблеми. Този факт има важни етични и правни последици и изисква нови етични стандарти и политики. Специален акцент трябва да се постави върху поверителността, информираното съгласие, безопасността, достойнството, правата, благосъстоянието и конфиденциалността на пациентите.⁽³⁰⁾

Основно ограничение по отношение на интерпретацията на случайни вариации е, че пълният спектър на корелациите между генотип и фенотип все още не е разбран. Това е бъдещето на **клиничната геномика**. Въздействието на NGS върху социалните проблеми не е лесно да се прогнозира, тъй като тази технология все още се прилага при сравнително малка група пациенти с наследствени заболявания. Друг въпрос е **защитата на генерираните от NGS тестването данни**, което е от решаващо значение за избягване на генетична дискриминация на пациентите.

Част от етичните въпроси включват резултатите от генетичните тестове при педиатрични популации, особено по отношение на заболявания, възникващи в по-късна възраст. Общоприето е, че

такова изследване трябва да бъде отложено, освен ако ранната и ефективна интервенция, започната в детска възраст, може да намали бъдещата заболяемост. Съществуват опасения, че прогностичното генетично тестване и тестването на ембриони за често срещани и редки заболявания и поведенчески черти може да доведе до евгенични програми. В този контекст трябва да бъдат преоценени стандартните етични съображения. Освен това важните етични опасения, повдигнати от генетичните тестове и скрининга, са свързани с точността и разходите за тестване. ⁽³¹⁾

Защитата на личните данни и конфиденциалността на индивидуалната информация също е от значение. Само когато пациентите са склонни да споделят своята медицинска информация и техните данни за геномната секвенция, могат да бъдат открити и използвани нови биомедицински важни открития в полза на големи популации.

Важно е да се отбележи, че демонстрираната техническа ефективност на NGS или други геномни технологии не ги превръща автоматично в диагностични тестове, тъй като биомаркерите от повечето проучвания, не са достатъчно прогностични за предприемане на клинични действия.

Въпреки тези предизвикателства, NGS предоставя безпрецедентни възможности за клинична диагностика и персонализирана медицина. ⁽³¹⁾

Както поставянето на диагноза въз основа на геномно изследване, така и лечението с гена терапия, могат да доведат до значителни разходи за здравните системи.

Несигурността около разходите за здравеопазване, рисковете и ползите, произтичащи от диагностиката и лечението с последваща генна терапия, предполагат необходимост от разработване на база данни, подкрепена от алтернативни методи за плащане, за да се получи информация дали и как тези здравни технологии трябва да бъдат въведени в здравните системи, финансирани от ограничени бюджети.

Генните терапии могат да бъдат ефективни само ако подходящата таргетна популация е идентифицирана правилно. За тази цел се разчита на поставянето на точна диагноза чрез използването на геномна стратегия за тестване. Методите за оценка на ползите и стойността на генните терапии трябва да могат да определят количествено икономическото въздействие на комбинираните елементи за диагностика и лечение. Този подход за тестване и последващо лечение не съответства на специфични за технологията рамки за оценка на ползите и специфични за технологията прагове на разходна ефективност. Оценката на комбинацията от диагностични изследвания и генната терапия ще гарантира, че възможните разходи за тези здравни технологии, изразени като пропуснати здравни ползи, се определят количествено при взимане на решение за разпределението на ограничени бюджети в рамките на здравните системи.

ИЗВОДИ

- ⇒ Дълготрайните ефекти от лечението могат да намалят текущите разходи за проследяване и поддържане на пациента, както и за овладяване на хронични съпътстващи заболявания, като по този начин компенсират високите предварителни разходи за терапиите. Както и при лекарствата сираци, производителите на генни терапии за много редки състояния, са изправени пред високи разходи за пациент. В случая на генните терапии може да има и допълнителни разходи, обусловени от персонализирания характер на ЛП. Това налага прилагане на гъвкави механизми и споразумения за заплащането им.

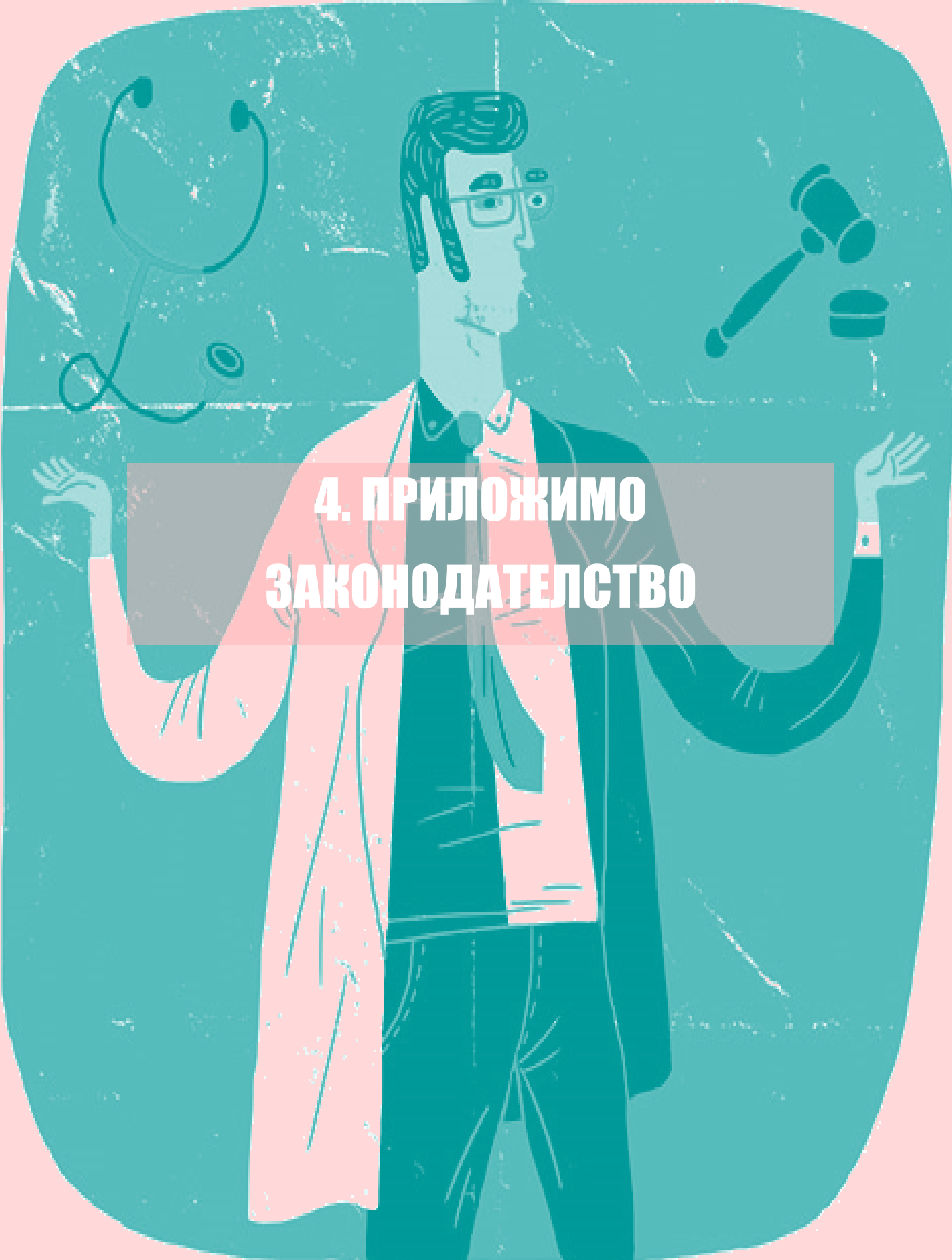
- ⇒ Важно е, когато се разглежда бюджетното въздействие при оценка на ползите от генните терапии и при взимане на решенията, да се подходи внимателно при избора на времеви хоризонт. Обикновено платците разглеждат 1-5 годишни хоризонти, но това няма да отрази истинското бюджетно въздействие на много от тези терапии, при които се очаква да бъдат реализирани значителни дългосрочни спестявания през целия живот на пациента. За точен анализ на бюджетното въздействие, платците ще трябва да вземат предвид тези дългосрочни ползи, както и да се разгледат всички налични доказателства.
- ⇒ Персонализираният характер на генните терапии, заедно с ограничения им срок на годност и стабилност, означава, че не могат да се произвеждат в големи количества, за разлика от други ЛП. Дори ако производителят успее да осигури разрешение за употреба и договори реимбурсация, все още съществуват практически предизвикателства при доставката. Липсата на яснота около производствените и качествените стандарти може да доведе до неефективно разработване на продукти и да представлява бариера за развитие.
- ⇒ При липса на алтернативни лечения за животозастрашаващо състояние, може да се счита за неетично да се откаже експериментално лечение на участници в рамките на изпитване, поради липсата на клинично равновесие (липса на адекватна сравнителна алтернатива). Високият разход за терапия лишава редица пациенти от единственият им шанс за лечение и достоен живот.
- ⇒ Необходима е точно дефинирана диагноза, поставена въз основа на геномно-базирана стратегия за тестване, предоставяща информация за специфичната генетична мутация, която да предшества лечението с цел точна идентификация на популацията от пациенти, които ще се възползват от *in vivo* гenna терапия. Стратегиите за идентифициране на причините за генетични

мутации се подобряват след развитието на NGS. Тези технологии стимулират клиничното приложение на геномни диагностични тестове.

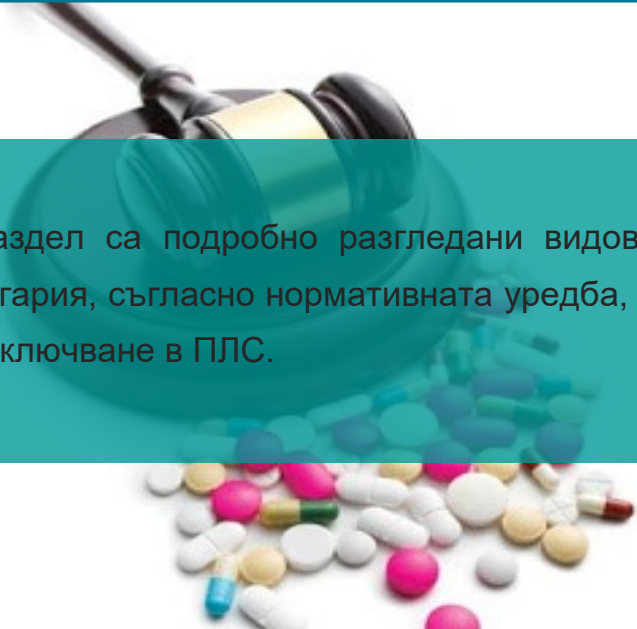
- ⇒ Внедряването на NGS в клиничните условия е изправено пред някои препятствия. Бързото генериране на огромни количества секвенции представлява огромно предизвикателство за интеграцията на данните. Например, цялостното геномно секвениране може лесно да открие многобройни генетични вариации между пациенти и здрави доброволци, но ще бъде трудно да се извлече клинично полезна и използвана информация и да се потвърдят значими асоциации генотип-фенотип.
- ⇒ Необходимо е да се разберат принципите, предимствата и ограниченията на биоинформационните инструменти, така че да се създадат подходящи методики, способни да генерират надеждни аналитични резултати, както и да се създаде надеждна база данни с референтни ДНК/РНК проби.

Голямото натрупване на данни повдига и някои етични въпроси, което изисква нови етични стандарти и политики. Специален акцент трябва да се постави върху поверителността, информираното съгласие, безопасността, достойнството, правата, благосъстоянието и конфиденциалността на пациентите.

- ⇒ Не всички изброени предизвикателства ще бъдат приложими за всички генни терапии. Например, не всички генни терапии ще бъдат за малки популации пациенти. Потенциалните проблеми не трябва да се възприемат като непреодолими бариери и няма да се прилагат еднакво при всички генни терапии. Въпреки всички диагностични предизвикателства, NGS предоставя безпрецедентни възможности за клинична диагностика и персонализирана медицина.



4. ПРИЛОЖИМО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО



В този раздел са подробно разгледани видовете достъп до лечение в България, съгласно нормативната уредба, регистрация на цена на ЛП и включване в ПЛС.

4.1. ВИДОВЕ ДОСТЪП ДО ЛЕЧЕНИЕ

Специалният закон – Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), урежда достъп до няколко вида ЛП на територията на България ⁽³²⁾, а именно:

- ⇒ **Разрешава** лечението, профилактиката и диагностиката само с лекарствени продукти, които са разрешени по реда на ЗЛПХМ или по реда на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и Съвета (Чл. 7, ал. 1 ЗЛПХМ);
- ⇒ Урежда възможността за **служебна регистрация** на **неразрешен** за употреба лекарствен продукт във връзка със защита здравето на населението. Осъществява се посредством заповед на Министъра на здравеопазването към Изпълнителния директор на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за издаване на разрешение за употреба. Лекарственият продукт се разрешава за употреба на територията на България, в случай че е разрешен в друга държава членка (чл. 11 ЗЛПХМ);
- ⇒ Чл. 8 ЗЛПХМ регламентира достъп до ЛП без разрешение за употреба в случаите на **магистрална рецептура, фармакопейна рецептура, лекаствени продукти за модерна**

терапия за конкретен пациент по индивидуално предписание и при болничен престой, както и вноса и използването на **изпитвани лекарствени продукти** в рамките на провеждани изпитвания;

- ⇒ Чл. 10 ЗЛПХМ определя реда за достъп до неразрешен лекарствен продукт в случай на **епидемия**, химическа или ядрена радиация;
- ⇒ Чл. 9 ЗЛПХМ предвижда **лечение на конкретен пациент с неразрешен лекарствен продукт** по реда на Наредба 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти и лекарствени продукти за **състрадателна употреба**, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от ЗЛПХМ („Наредба за неразрешени“).⁽³³⁾

Една много важна особеност е, че с измененията от 15 ноември 2019 г. в Наредба № 2 от 27 март 2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето и за реда и условията за тяхното одобряване, ползване и заплащане („Наредба № 2“)⁽³⁴⁾ се предвиди възможност за заплащането с публични средства на ЛП за лица под 18 годишна възраст, когато лечението на съответното заболяване с съответните ЛП не се заплаща на отделно основание с публични средства или със средства от бюджета на Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) и е без алтернатива в Република България.

Тези ЛП са включени в списъка на ЛП, които не са разрешени за употреба в България, но са разрешени за употреба в друга държава членка на ЕС или имат валидно разрешение за употреба за България, но не се разпространяват на българския пазар (нямат регистрирана цена, вносът и разпространението им в България е преустановен временно или постоянно);

- ⇒ През юли 2020 г. бяха направени законодателни промени, с които

изрично беше уредено използването на ЛП за показания, извън кратката характеристика на съответните продукти (т.нар. **off label**). По изключение, при липса на алтернатива за лечение на конкретен пациент и само в интерес на неговото здраве, разрешен за употреба в страната ЛП може да се прилага извън условията на разрешението за употреба на ЛП, при наличие на научни доказателства за безопасността и ефикасността на този продукт. В този случай ЛП се изписват от комисия от трима лекари – специалисти по съответното заболяване и за тези ЛП не могат да бъдат използвани публични средства за заплащане.

4.2. РЕГИСТРАЦИЯ НА ЦЕНА

Една от основните предпоставки за реализиране на ЛП на пазара след получаването на разрешение за употреба е регистрацията на цена. В случаите когато конкретен ЛП е планиран да бъде разпространяван на територията на Република България чрез националната системата за реимбурсация (заплащане от НЗОК), цената за този продукт се определя в процеса на оценка на същия за включване в ПЛС.

ПЛС се изготвя и поддържа от НСЦРЛП и включва ЛП, отпускани по лекарско предписание и заплащани със средства от бюджета на НЗОК, от държавния бюджет извън обхвата на задължителното здравно осигуряване и от бюджета на лечебните заведения.

ЛП в ПЛС се подбират съобразно доказателства за ефикасност, терапевтична ефективност, безопасност и анализ на фармакоикономически показатели като за ЛП с ново международно непатентно наименование се извършва и ОЗТ. Оценката на тези доказателства и някои от особените моменти по заявяване на включването на ЛП в ПЛС са описани в следващата точка от настоящия раздел.

4.3. ОЦЕНКА НА ГЕННИ ТЕРАПИИ ЗА ЦЕЛИТЕ НА НАЦИОНАЛНА РЕИМБУРСАЦИЯ И/ИЛИ ПОКРИТИЕ ОТ АЛТЕРНАТИВНИ ПУБЛИЧНИ ФОНДОВЕ

Редът за включване в ПЛС на ЛП в Република България се определя от ЗЛПХМ и Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (Наредбата).

Законодателят е предвидил различни условия за оценка, включване в ПЛС и образуване на цена, като е разделил условно ЛП по лекарско предписание на такива, които са с ново INN и такива, за които се заявява включване в списъка при наличие на вече отразени ЛП със същото INN лекарствена форма и концентрация на активното вещество от съответното приложение на ПЛС. ⁽³⁵⁾

В зависимост от това са предвидени различни срокове за НСЦРЛП за завършване на съответното административно производство по оценка на продукта и са въведени изисквания за представяне на доказателства (с различна тежест) за ефикасност, терапевтична ефективност, безопасност, анализ на фармакоикономически показатели и съответно ОЗТ.

Видимо ефективното разделяне на ЛП в отделни приложения на ПЛС е основано на вида на разходите от съществуващите за целта бюджетни средства и обособява следните групи:

- а) ЛП, заплащани със средства от бюджета на НЗОК;
- б) ЛП, заплащани от държавния бюджет извън обхвата на задължителното здравно осигуряване;
- в) ЛП, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения. ⁽³⁶⁾

След присъединяване към съответните приложения на ПЛС ЛП се класифицират по фармакологични групи съгласно кода по анатомо-терапевтично-химичната класификация, със съответните международни непатентни наименования, със съответната дефинирана дневна доза/терапевтичен курс, цена по чл. 261а, ал. 1 от ЗЛХПМ, пределна цена на ЛП при продажбата им на дребно, референтна стойност за дефинирана дневна доза/терапевтичен курс, стойност на опаковката, изчислена на база референтна стойност/терапевтичен курс за дефинирана дневна доза и ниво на заплащане, както и ограниченията в изписването чрез дефиниране на заболявания по международен код на заболяванията.

ЛП в ПЛС се подбират съобразно доказателства за ефикасност, терапевтична ефективност, безопасност и анализ на фармакоикономически показатели или ОЗТ и когато за съответното международно непатентно наименование е изпълнено условието да се заплаща от обществен здравноосигурителен фонд и/или с публични средства при същите терапевтични показания **в поне 5 от следните държави**: Белгия, Гърция, Дания, Естония, Испания, Италия, Латвия, Литва, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Унгария, Финландия, Франция и Чехия, а когато се отнася за ЛП, **предназначен за лечение на редки заболявания - в поне 5 от всички държави членки на ЕС**.

Условието за заплащане в други държави е отлагателно и следва да се прецизира внимателно при създаването на стратегиите на всяка компания за пускането на продукти на европейския пазар и за последователността, в която ще бъдат видими цените за съответните ЛП. Това от своя страна оказва влияние върху цената, която може да бъде заявена в България като цена за включване в ПЛС. Тази цена също подлежи на външно рефериране и може да бъде най-много равна на **най-ниската цена** на производител в следните референтни за България държави: Белгия, Гърция, Испания, Италия, Латвия, Литва, Румъния, Словакия, Словения и Франция.

4.4. ПРИЛОЖИМ ПРОЦЕС И СРОКОВЕ, ДОГОВАРЯНЕ

Включването в ПЛС започва с подаване на заявление към НСЦРЛП, като част от това заявление е ОЗТ, изготвена съгласно критериите и условията, посочени тук по-долу в точка 4.5.

Разглеждането на заявление за нов ЛП (с ново международно непатентно наименование) се извършва от НСЦРЛП в срок от 180 дни, като в рамките на този срок е включен срок от 90 дни за извършване на ОЗТ, която завършва с официален доклад и се приема с решение на НСЦРЛП (*виж приложената по-долу схема на процеса по оценка*).

Съществен момент в завършване на процедурата по оценка включването на ЛП в ПЛС е представянето пред НСЦРЛП на копие от **договор, сключен с НЗОК, за предоставяне на отстъпки**. Условието и реда за предоставянето на тези отстъпки е уредено в Закона за здравното осигуряване (чл. 45, ал. 10 и 21)⁽³⁷⁾ и Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от НЗОК на ЛП, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и прилагане на механизми, гарантиращи предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК (Наредба № 10)⁽³⁸⁾. Повече информация по отношение на вида договори и преговорите с НЗОК е представена в точка 4.8. от настоящия обзор.

4.5. ИЗИСКВАНИЯ ПРИ КАНДИДАТСТВАНЕТО ЗА ВКЛЮЧВАНЕ В ПЛС НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ, ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА НОВО ЗАБОЛЯВАНЕ, КОЕТО НЕ ПРИСЪСТВА В СПИСЪКА СЪС ЗАБОЛЯВАНИЯ

Съгласно чл. 262, ал. 6, т. 1 от ЗЛПХМ в ПЛС се включват ЛП, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на ЗЗО и които са включени в списъка по чл. 45, ал. 4 от ЗЗО. Това изискване от своя страна е абсолютно условие за извършването на оценка от НСЦРЛП на даден ЛП за неговото включване в ПЛС и осигуряване на евентуалното му заплащане с публични средства.

НСЦРЛП следва да изключи от ПЛС ЛП, които са оценени за заболявания, за които НЗОК не заплаща.

Списъкът със заболяванията („Списък“) се утвърждава по предложение на управителя на НЗОК с решение на Надзорен съвет на НЗОК, което решение подлежи на обнародване в Държавен вестник.

За отразяването на кодове на ново заболяване в Списъка е необходимо извършването на оценка и подготвянето на становище по критериите, заложи в разпоредбите на Наредба № 7 от 6 ноември 2015 г. за критериите за определяне на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща напълно или частично ЛП, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели (Наредба 7).
(39)

Съгласно чл. 7, ал. 2 от Наредба 7 включването на заболявания в Списъка по чл. 45, ал. 4 от ЗЗО е допустимо при кумулативното наличие на 3 (три) от следните 5 критерия:

А) за заболяването има утвърден ред за диспансеризация/диспансерно наблюдение и за проследяване на ефекта от прилаганото домашно лечение;

Б) заболяването спада към някой от класовете болести от I клас до XVII клас включително по Международната класификация на болестите (МКБ 10), които заемат водещо място (първите шест места) в структурата на смъртността по причини за умирения или в структурата на хоспитализираната заболяемост, или в структурата на първично инвалидизираните лица в Република България за последните 3 години;

В) заболяването заема водещо място (първите шест места) в структурата на смъртността по причини за умирения в съответния клас болести по МКБ 10;

Г) за заболяването се прилагат протоколи за лечение/терапевтични схеми на поведение;

Д) хода на заболяването води до усложнения, чести хоспитализации или трайно намалена работоспособност или степен на увреждане 50 и над 50 на сто при пациентите.

Оценката на заболяването по Наредба 7 се заявява с писмо – предложение за включване на кодове на заболяване в Списъка на Надзорния съвет (НС) на НЗОК. Копие се изпраща до Управителя на НЗОК.

Този списък е материализиран в Решение № РД-НС-04-12 от 10 февруари 2016 г. за утвърждаване на списък на заболяванията, за чието домашно лечение на територията на страната НЗОК заплаща напълно или частично ЛП, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели (Обн. ДВ. бр.15 от 23 Февруари 2016 г., изм. и доп. ДВ. бр.14 от 13 Февруари 2018 г.) (Решението).⁽⁴⁰⁾ Промяната и отразяването на нови кодове на заболяванията в Решението може да става целогодишно.

В тази връзка е важно да се отбележи, че на 13.08.2020 г. бяха публикувани нови правила на НЗОК – Правила за работа на Комисията по разглеждане на предложения за включване за заплащане от НЗОК на нови медицински дейности и групи медицински изделия извън цената на клиничните пътеки, амбулаторни и клинични процедури, както и на групи медицински изделия в извънболничната медицинска помощ.⁽⁴¹⁾

С тези правила се определя редът за разглеждане и представяне пред Надзорния съвет на НЗОК на заявления за включване на нови медицински дейности и групи медицински изделия към диагностично-лечебните алгоритми от пакета болнична медицинска помощ, заплащана от НЗОК, както и за включване на нови групи медицински изделия в списъка по чл. 13 от *Наредба 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от НЗОК на ЛП, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и прилагане на механизми, гарантиращи предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК* (Наредба 10 от 2009 г.).

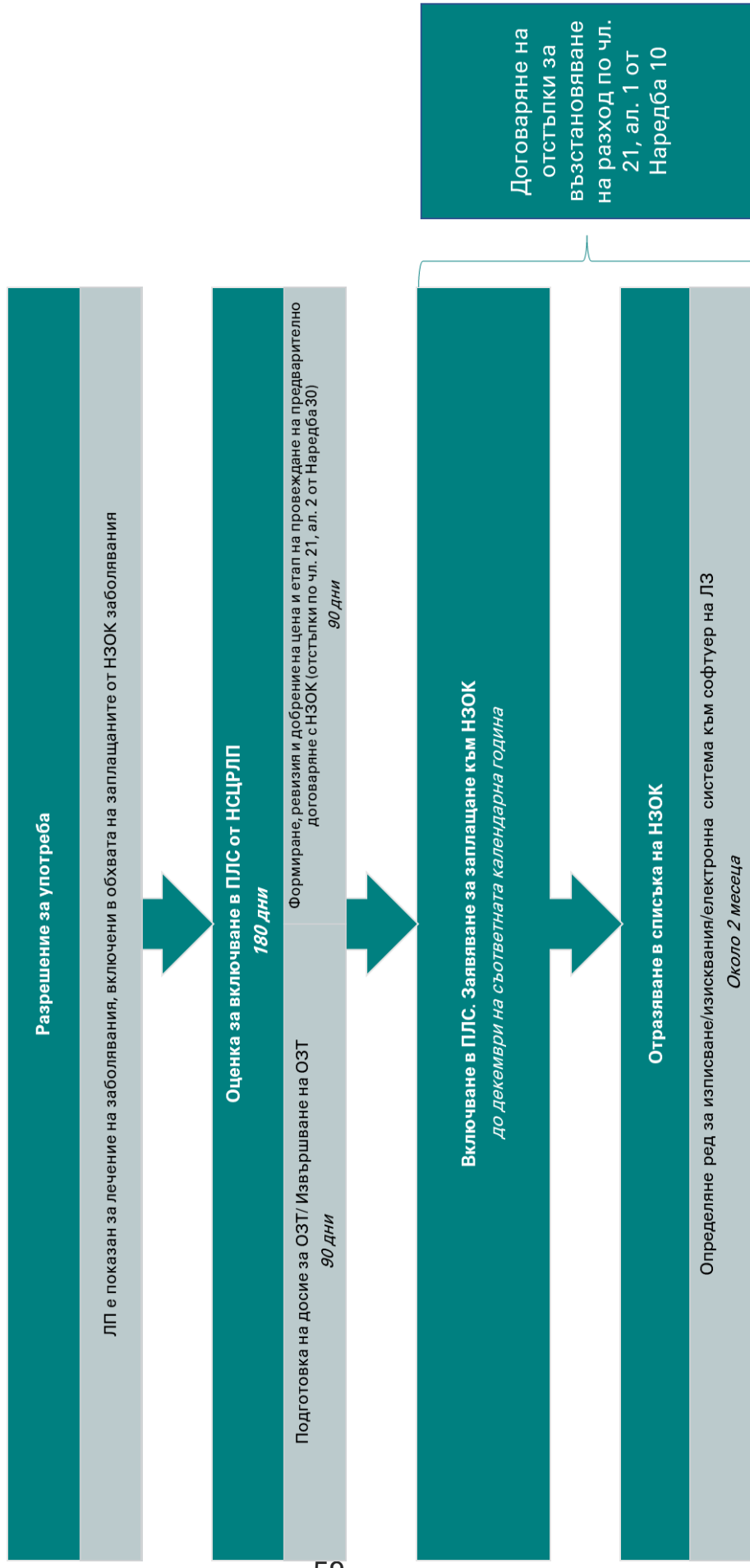
Съгласно новите правила, всяко заявление трябва да бъде придружено от анализ за ОЗТ за конкретната медицинска дейност.

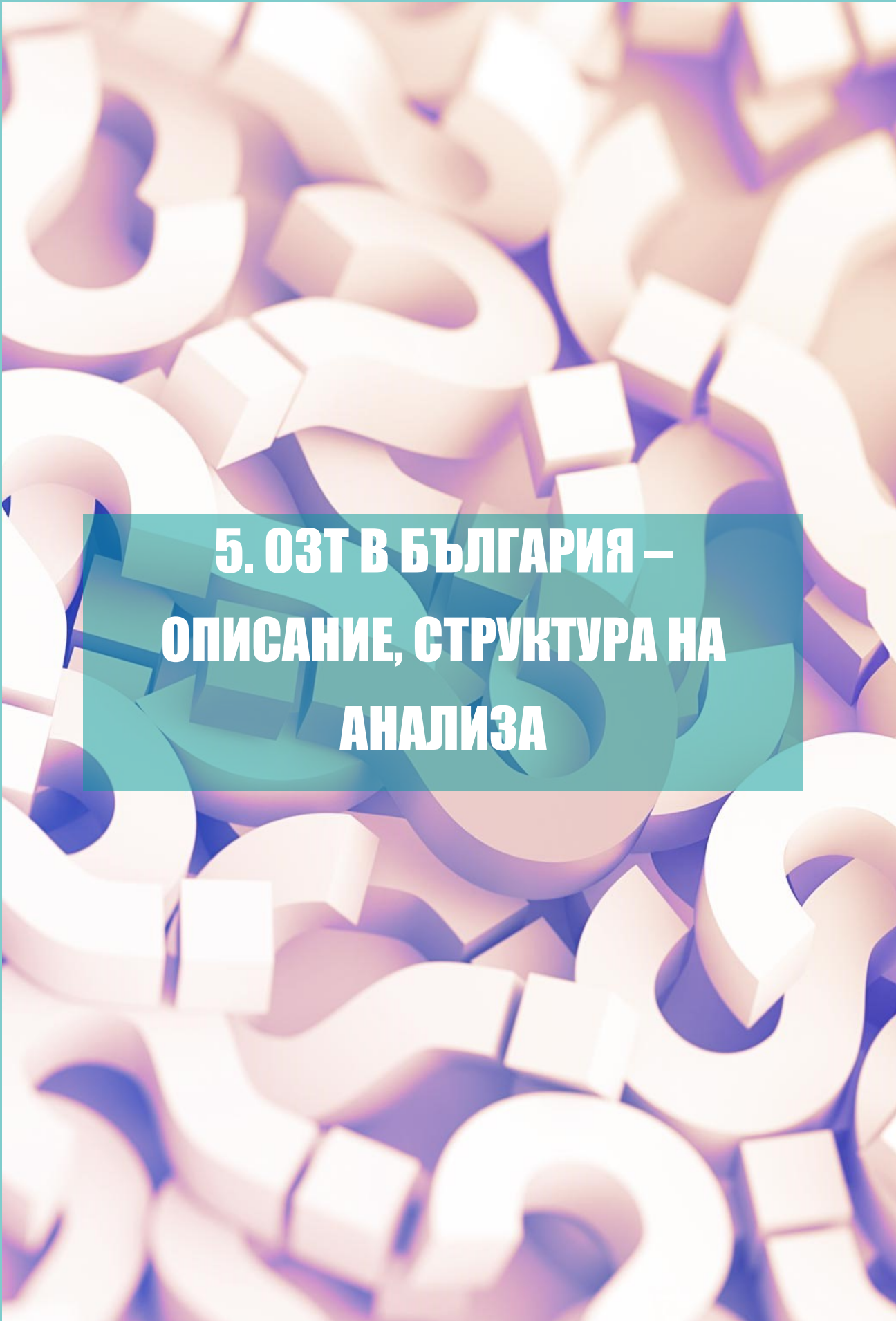
Тази практика тепърва навлиза в България, но на базата на досегашния ни опит и вече изготвени няколко анализа за включване на нови диагнози в Списъка със заболявания, сме оптимисти и силно вярваме, че оценката на здравните технологии е правилният начин и установеният ред за включване на медицински дейности.

ФИГУРА 2. СТРАНИ, КОИТО МОГАТ ДА ВНАСЯТ ОЗТ АНАЛИЗ ЗА НОВИ МЕДИЦИНСКИ ДЕЙНОСТИ ДО НЗОК



ФИГУРА 3. ОБЩА СХЕМА НА ПРОЦЕСИТЕ ПО ОЦЕНКА И ВКЛЮЧВАНЕ НА ЛП В ПЛС



The background of the slide is a dense field of 3D-rendered gold coins, likely Bulgarian Lev coins, scattered and overlapping. The lighting creates strong highlights and shadows, giving the coins a metallic, three-dimensional appearance. The colors range from bright yellow-gold to deep orange and red tones, especially in the shadows.

**5. ОЗТ В БЪЛГАРИЯ –
ОПИСАНИЕ, СТРУКТУРА НА
АНАЛИЗА**

ОЗТ в България се извършва за ЛП, принадлежащи към ново международно непатентно наименование, което не е включено в съответното приложение на ПЛС. За ЛП по ал. 2 ОЗТ се извършва и при поддържане на реимбурсния им статус по чл. 259, ал. 1, т. 7 от ЗЛПХМ.

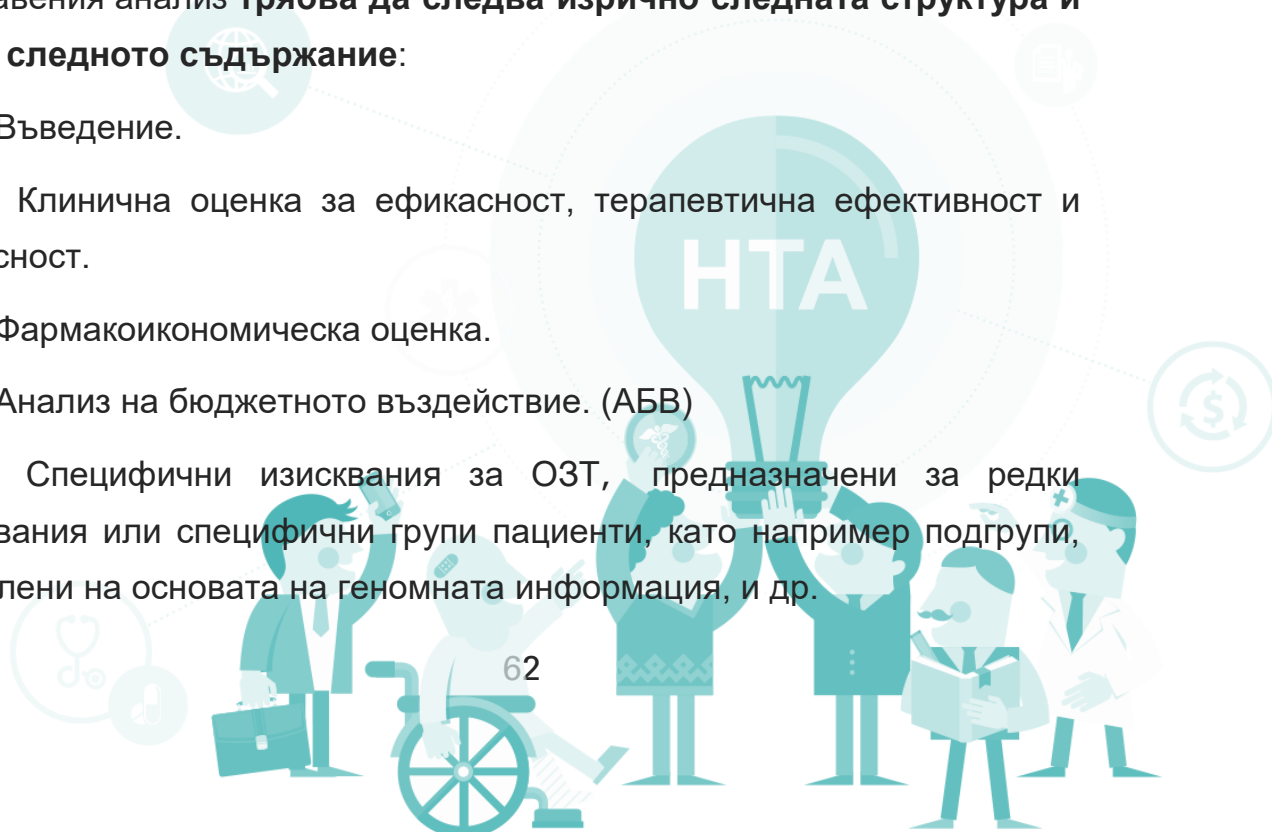
Под ОЗТ в България се разбира:

1. форма на **политика в областта на научните изследвания**, която проучва краткосрочните и дългосрочните резултати, свързани с прилагането на здравните технологии и има за цел да предостави информация относно алтернативните здравни стратегии;

2. мултидисциплинарна дейност, която систематично **оценява техническите характеристики, безопасността, клиничната ефикасност и ефективност, разходите, стойностната ефективност, организационните, социалните, правните и етичните последици** от прилагането на ЛП в здравеопазването и се фокусира върху стойността - клинична и икономическа, като анализът е сравнителен спрямо съществуващата или най-добрата към момента алтернатива.

Съгласно Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на ЛП, в сила от 30.04.2013 г., Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г. и обновена за последно на 6 март, 2020г.⁽⁴²⁾, ОЗТ в България се извършва съгласно публикувано Ръководство и представения анализ **трябва да следва изрично следната структура и да има следното съдържание:**

1. Въведение.
2. Клинична оценка за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност.
3. Фармакоикономическа оценка.
4. Анализ на бюджетното въздействие. (АБВ)
5. Специфични изисквания за ОЗТ, предназначени за редки заболявания или специфични групи пациенти, като например подгрупи, определени на основата на геномната информация, и др.



6. Информация за морални и етични аспекти на употребата на здравната технология (ако има).

7. Резюме и доклади (в приложение) на решения и оценки от държавни институции за целите на други национални системи на здравеопазване.

8. Доказателствен материал от използваната литература.

9. Опис на използваната литература.

Информация, която следва да съдържа горепосочените раздели:

1. Въведение:

1.1. Здравен проблем:

1.2. Епидемиологични данни, медицинска и социална тежест на заболяването:

1.3. Клинична картина, естествен ход на заболяването, усложнения и прогноза

1.4. Терапевтични стандарти

1.5. Целева популация

1.6. Описание на здравната технология

1.6.1. Основни характеристики на новата технология

1.6.2. Път на приложение и дозиране

1.7. Избор на сравнителни алтернативи

2. Клинична оценка за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност:

2.1. Общи данни.

Като източници на доказателства за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност на новите технологии се считат следните източници:

- клинични изпитвания, които са част от научната програма на производителя и са включени в досието за разрешаване на употреба и/или одобрение на здравната технология (тези от тях, които са публикувани в научни списания, следва да бъдат посочени);

- пострегистрационни и постмаркетингови изпитвания, публикувани в научната литература;

- други изпитвания извън двете посочени групи;

- систематични обзори и метаанализи.

2.2. Обоснован систематизиран анализ за идентифициране и подбор на релевантни клинични изпитвания и литературни данни.

2.2.1. Критерии, методи за идентификация, подбор и бази данни, които гарантират включването на всички релевантни рандомизирани изпитвания в клиничната оценка. Стратегия на подбора на клинични изпитвания.

2.2.2. Описание на изпитванията

2.3. Цялостно описание на резултатите от всяко клинично изпитване и методите за тяхното измерване

2.4. Резултати, докладвани от пациентите.

2.5. Анализ на безопасността.

3. Фармакоикономическа оценка.

3.1. Описание на проведените фармакоикономически анализи с оценяваната здравна технология в други държави.

3.2. Описание на публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване.

3.3. Приложен анализ.

3.4. Цел на анализа.

3.5. Сравнителна алтернатива.

3.6. Перспектива.

3.7. Времеви хоризонт.

3.8. Използвани методи.

3.9. Разходи за оценяваната здравна технология.

3.10. Дисконтиране - 3,5 на сто годишно както на разходите, така и на резултатите при представяне на разходите и резултатите за период, по-дълъг от една година

3.11. Измерители на резултатите

3.12. Моделиране на съотношението разход-резултат.

3.13. Представяне на резултатите от приложения аналитичен метод.

3.14. Анализи на подгрупи.

3.15. Интерпретация на резултатите от анализа

3.16. Сравнение с други проведени анализи.

4. АБВ

4.1. Перспектива на АБВ

4.2. Времеви хоризонт
4.3. Елементи на анализа на бюджетното въздействие

4.4. Източници на данни

4.5. Размер и характеристика на целевата популация

4.6. Сценарии при АБВ

4.7. Разходи

4.8. Анализ на чувствителността

4.9. Представяне на резултатите

5. ОЗТ за ЛП, предназначени за специфични групи заболявания.

При ОЗТ на лекарства-сираци се предоставя информация по отношение на ефикасността и терапевтичната ефективност.

ОЗТ на лекарствата-сираци отговаря на следните допълнителни критерии:

- представяне през определен период, не по-дълъг от една година, на допълнителни доказателства за ползите от прилагането на ЛП;
- представяне на модели (модел на Марков и др.), проследяващи хода на заболяването;
- оценка на база: сериозност, тежест на рядкото състояние; наличие на алтернатива; какви са разходите за пациента, ако ЛП не се реимбурсира;
- морални и етични съображения;
- икономическата оценка и общото бюджетно въздействие се представят за лекарства-сираци, които имат голяма социална полза, не са стойностно ефективни и тяхната употреба е показана за сериозни състояния, за които няма ефективна алтернативна терапия.

6. Информация за морални и етични аспекти на употребата на здравната технология (ако има).**7. Резюме и доклади (в приложение) на решения и оценки от държавни институции за целите на други национални системи на здравеопазване.**

8. Доказателствен материал от използваната литература.

9. Опис на използваната литература.



A man in a dark suit and red tie stands in the center of a large, circular maze drawn on a light-colored floor. He has his hand to his chin in a thoughtful pose. The maze is composed of black lines forming a complex, winding path. The background is a plain, light-colored wall.

6. ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД ГЕННИТЕ ТЕРАПИИ



Основните предизвикателства могат да се разглеждат като такива, свързани с генериране на клинични доказателства, оценка на разходите и ползите, достъпност за пациентите, производство и дистрибуция, етични предизвикателства, както и предизвикателства, свързани с диагностиката.

6.1. НЕСИГУРНОСТ ПО ОТНОШЕНИЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ

Провеждането на рандомизирани контролирани проучвания (RCT) за генни терапии може да бъде затруднено поради характеристиките на тези терапии и планираните популации пациенти.⁽⁴³⁾ Иноваторите, разработващи терапии, насочени към популации с ултраредки заболявания, дефинирани чрез изследване на специфичен биомаркер или генетична мутация, могат да намерят за невъзможно набирането на достатъчно пациенти за адекватно голямо проучване. В допълнение, за някои генни терапии, които изискват инвазивни методи на приложение (например Glybera изисква до 60 интрамускулни инжекции в бедрото, докато пациентът е под седация или упойка), дори ако е възможно използването на плацебо или друго сравнително рамо, дизайн на напълно заслепено плацебо-контролирано проучване ще изисква потенциално неетични фиктивни процедури.⁽⁴⁴⁾ Ето защо проучванията за генни терапии често представляват изпитвания с едно рамо, използващи исторически кохорти за сравнение, или проучвания със „списък с чакащи“, при които нелекуваните пациенти преминават към рамото за лечение след относително кратък период от време.

Също така може да бъде трудно да се идентифицира подходяща сравнителна алтернатива за оценяваната генна терапия, особено когато тя води до значителни промени в клиничната практика или когато липсва съществуващо лечение.

В допълнение, за някои терапии няма лесно измерим, ориентиран към пациента резултат, който да бъде използван в краткосрочни изпитвания за оценка на ефикасността. Поради това се използват сурогатни резултати, някои от които може да се наложи да бъдат проследени и валидирани с ограничени данни.

Други отличителни черти на генните терапии също увеличават несигурността. Генните терапии използват нови механизми за въвеждане на генетичния материал, които повдигат въпроси относно дългосрочната безопасност и не могат да бъдат разгледани в рамките на краткосрочни проучвания. Въпреки че може да изглежда, че генните терапии осигуряват „лечение“, продължителността на ползата от тях може да остане под въпрос.

Пътят към одобрение на генни терапии, особено ако се ускорят процедурите, може да доведе до използване на по-краткосрочни данни за ефикасност от тези, които са необходими, за да се докажат дългосрочните ползи от дадена терапия. Това води до значителна несигурност по отношение на продължителността на терапевтичната полза от генната терапия при определени пациенти и дали еднократно приложение е достатъчно. На свой ред, това се отразява на максималната сума, която платците са готови да платят за терапия, която потенциално носи доживотни ползи, но и за която са налични данни само за няколко години към момента на въвеждане в практиката. Съществуват нови адаптирани механизми за заплащане на генни терапии, които могат да бъдат фактор при оценката на дългосрочните резултати. При всички случаи, колкото по-дълго време е необходимо за демонстриране на значителната полза от една генна терапия, толкова по-голяма е вероятността платците да не са мотивирани да я заплатят.

Всички тези ограничения в дизайна на проучванията, измерването на резултатите и невъзможността да се определят дългосрочните ползи означават, че наличните данни за генните терапии към момента на пускането им на пазара биха довели до известна несигурност по отношение оценката на ефикасността им.

6.2. НЕСИГУРНОСТ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДАННИТЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Тъй като генните терапии са сравнително нови за медицината, е налице ограничен дългосрочен опит, с който да се прецени рискът от сериозни последствия по отношение на безопасността, които могат да възникнат години след началната фаза на лечение. Едно възможно опасение е, че когато се доставят чрез вирусни механизми, те могат да бъдат туморогенни и да доведат до пролиферация в тъкани, които не са били умишлено таргетирани.⁴⁴ Също така, генните терапии могат да стимулират имунни реакции на организма, които изискват имунотерапевтично лечение, което спада към сериозните рискове.⁽⁴⁵⁾

Безопасността на терапиите трябва да бъде оценявана чрез токсикологични проучвания, които произхождат от изпитвания върху животни или предишен клиничен опит със сходни продукти или начин на приложение.⁽⁴⁶⁾ Основни съображения при оценка на риска от прилагането на генни терапии включват туморогенност и имуногенност плюс нежелана модификация на генетичния материал.⁽⁴⁷⁾ Продуктите от ксеногенен произход представляват допълнителен риск за гостоприемника и общественото здраве поради възможното предаване на инфекциозни агенти,⁽⁴⁸⁾ имунологични отговори от гостоприемника и засилена туморогенност на ксеногенните продукти.⁽⁴⁹⁾

6.3. ОЦЕНКА НА ПОЛЗИТЕ

Предизвикателствата, отбелязани по-горе, около генерирането на доказателства и несигурността на дългосрочните ефекти от терапиите, затрудняват изготвянето на надеждни оценки на здравното и икономическото въздействие, които са в основата на всяка оценка на ползите от дадена терапия.

Идеята за ползите от генните терапии и как те се определят е дискуссионна и представлява предизвикателство по отношение на

реимбурсацията. Заинтересованите страни трябва да имат предвид, че ползата е субективна и ще се разглежда различно от всяка от тях. В резултат на това, платците трябва да намерят начин за измерване на ползата от здравната интервенция спрямо стойността ѝ.⁽⁵⁰⁾ Може да се наложи платците да включат измервания на ползите за пациентите, здравната система и обществото в техните стандартни оценки, извън това, което те обикновено оценяват: здравните ползи за пациента и нетните преки разходи за здравната система. Някои допълнителни ползи от въвеждането на генните терапии, които трябва да се вземат предвид при оценяване на стойността им, включват оценка на сериозността на заболяването, възрастта на пациентите при диагностициране на заболяването (има доказателства, например, че обществото очаква да се дава приоритет на децата), тежестта на заболяването през целия живот на пациентите и непреки елементи, като връщане към работна или учебна среда, увеличаване на производителността, намаляване на тежестта на грижите за членовете на семейството.⁽⁵¹⁾ Много платци може да не приемат лесно идеята ценообразуването и реимбурсирането да бъдат обвързани с тези измервания, които са нови в сравнение с определянето на преките медицински разходи.

Лечебните терапии могат да бъдат оценени по-високо от обществото в сравнение с конвенционалните лечения, тъй като имат потенциала да сложат край на необходимостта от дългосрочно хронично лечение и осигуряват дълготрайно повишаване на качеството на живот. Ранното излекуване или значителните ползи в млада възраст биха могли да помогнат за значително увеличаване на производителността на пациентите в сравнение с терапиите, които носят незначителни ползи в продължение на много години. Налични са малко доказателства, които да потвърдят дали това предпочитание наистина съществува или не и в момента нито една система за оценка на здравните технологии не включва подобно претегляне на данните.

Дълготрайните ефекти от лечението, обаче, могат да намалят текущите разходи за проследяване и поддържане на пациента, както и за

овладяване на хронични съпътстващи заболявания, като по този начин компенсират високите предварителни разходи.⁽⁵²⁾

Както при терапиите с „лекарства сираци“, производителите на генни терапии за лечение на много редки състояния, са изправени пред високи разходи за пациент. В случая на генните терапии, може да има допълнителни разходи, обусловени от персонализирания характер, тъй като продуктите не могат да бъдат тествани и произвеждани в големи количества.

Въпросът дали трябва да бъдат разглеждани R&D и производствените разходи в анализите при взимането на решенията за реимбурсация на здравните технологии остава неясен. Подобен дебат възниква в контекста на лекарствата сираци в по-общ план. Някои изследователи твърдят, че трябва да се използват едни и същи критерии за оценка на стойността и ползите, както и за плащане, без да се взимат предвид специалните съображения за малък брой пациенти или спецификата на технологията. Други отбелязват, че без високите цени на пациент или по-дългосрочна пазарна ексклузивност, тези терапии е възможно въобще да не бъдат разработени. Стимулите за насърчаване на иновациите, търсени от пациентите и обществото, трябва да бъдат признати като част от проблем, изискващ дългосрочни решения.

6.4. ДОСТЪПНОСТ

Бюджетите за здравеопазване вече са ограничени и се очаква натискът за контрол на разходите да се увеличи през следващите години. Въз основа на първоначалния опит с ценообразуването на генните терапии в Европа, ако все по-голям брой генни терапии влязат в употреба с разходи от 1–2 милиона евро, кумулативното бюджетно въздействие би било много съществено и може би неустойчиво. Дори ако генните терапии са разработени за лечение на само един на всеки десет пациенти с генетично заболяване, кумулативното въздействие върху бюджета при тези цени може да нарасне многократно. Разбира се,

генна терапия няма да бъде намерена за всяко рядко заболяване (в допълнение, някои генни терапии може да не са за редки състояния), цените могат да варират и темпът, с който успешните генни терапии вероятно ще достигнат пазара е такъв, че тези нива на въздействие върху бюджета няма да се усетят в продължение на много години, ако въобще бъдат забелязани.

В допълнение, някои генни терапии могат да доведат до значителни компенсации на разходите, като заменят съществуващи скъпи дългосрочни лечения (като ензим-заместващи терапии), като намаляват хоспитализациите и предотвратяват допълнителни (потенциално скъпи) нежелани клинични събития. За да се оцени пълното финансово въздействие, тези дългосрочни спестявания трябва да бъдат включени в съображенията за достъпност. Все пак общите очаквания, че здравните системи ще се сблъскат с предизвикателството да поемат предварителни цени на лечение над милион евро на пациент дори за относително малък брой пациенти, пораждаат сериозни опасения сред платците и политиците, дори ако при някои случаи с течение на времето е възможно да се стигне до спестяване на разходи. Производителите също признават, че съществуващите механизми за заплащане и други стратегии за управление на достъпността може да не са адекватни в подкрепа на въвеждането на нарастващ брой генни терапии, подчертавайки необходимостта от сътрудничество за по-нататъшно разработване на политики за създаване на стабилна ценова, финансова и здравноосигурителна структура за тези технологии.⁽⁵³⁾ Предизвикателствата, свързани с финансиране и реимбурсиране на генни терапии, са разгледани по-подробно в раздели 10 и 11.

6.5. ПРОИЗВОДСТВО И ДИСТРИБУЦИЯ

Персонализираният характер на генните терапии, заедно с ограничения им срок на годност и стабилност⁽⁵⁴⁾ означава, че продуктите

не могат да се произвеждат в големи количества, за разлика от други медикаменти. Дори ако производителят успее да осигури разрешение за употреба и договори реимбурсация, все още може да има практически предизвикателства при доставката на здравните технологии. Съществуват опасения, че липсата на яснота около производствените и качествените стандарти може да доведе до неефективно разработване на продукти и да действа като бариера за развитие. Bailey et al. (2015) коментират, че в действителност съществуват малко отраслови стандарти за производство на продукти за клетъчна и генна терапия. Това вероятно ще бъде особено проблематично при редки заболявания, при които не съществуват прецеденти. Възможно е да се намери компромис между позволена гъвкавост в производствения процес, за да се отчете специфичният за пациента характер на продуктите, като същевременно се установи добра производствена практика⁽⁵²⁾ и намаляването на разходите на база опита и стандартизацията. Уникалният характер на производството на генни терапии може също да усложни развитието на генни "биосимилари" в бъдеще.

6.6. ЕТИЧНИ ВЪПРОСИ

Етичните аспекти, свързани с генната терапия, са подобни на тези при онкологичните терапии при малки популации и включват:

(1) предизвикателството да се откаже реимбурсация въз основа на високите разходи за очевидно ефективна терапия;

(2) трудността при провеждането на рандомизирано клинично изпитване vs. недобра текуща стандартна грижа, когато новата терапия демонстрира добри резултати. В такива случаи, когато не съществуват алтернативни лечения и интервенцията е за животозастрашаващо състояние, може да се счита за неетично да се откаже експериментално лечение на участници в рамките на изпитване, поради липсата на

клинично равновесие.⁽⁵³⁾ Трябва да се има предвид, че не всички изброени предизвикателства ще бъдат приложими за всички генни терапии. Например, не всички генни терапии таргетират малки популации пациенти. Потенциалните проблеми не трябва да се възприемат като непреодолими бариери и няма да се прилагат еднакво при всички генни терапии. В допълнение, някои от предизвикателствата вероятно ще бъдат много по-често срещани от други.

6.7. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

- ⇒ Потенциалният лечебен ефект и еднократното прилагане на генните терапии създават уникален набор от предизвикателства пред реимбурсацията на тези технологии, тъй като здравните системи, както и производителите на лекарства, се борят с осигуряването на адекватен достъп на пациентите. Основните предизвикателства пред въвеждането на генните терапии могат да се разглеждат като такива свързани с генериране на клинични доказателства, оценка на разходите и ползите, достъпност, производство и дистрибуция, етични предизвикателства, както и предизвикателства, свързани с диагностиката.
- ⇒ Ограниченията в дизайна на проучванията, измерването на резултатите и невъзможността да се определят дългосрочните ползи означават, че наличните данни за генните терапии към момента на пускането им на пазара биха довели до известна несигурност по отношение оценката на ефикасността им.
- ⇒ Тъй като генните терапии са сравнително нови за медицината, има малко дългосрочен опит, с който да се прецени риска от сериозни последствия по отношение на безопасността, които могат да възникнат години след началната фаза на лечение. Едно възможно опасение е, че когато се доставят чрез вирусни механизми, те могат да бъдат туморогенни и могат да доведат до пролиферация в тъкани, които не са били умишлено таргетирани. Също така могат

да стимулират имунните реакции на организма, изискващи приложението на имунотерапия, или да доведат до нежелана модификация на генетичния материал.

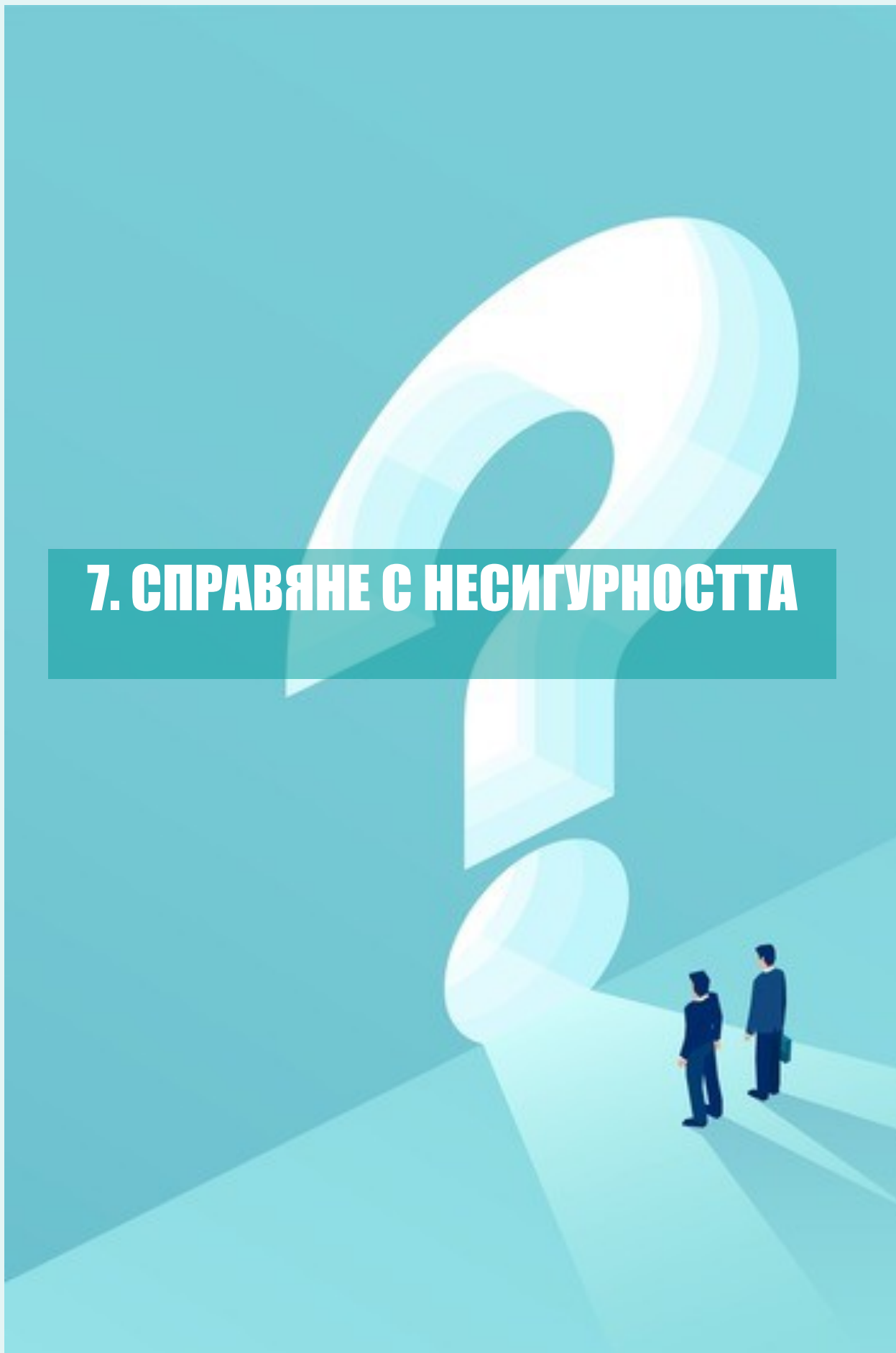
⇒ Идеята за ползата от генните терапии и как тя се определя е дискуссионна и представлява предизвикателство по отношение на реимбурсацията. Допълнителни ползи от приложението на генните терапии, които трябва да се вземат предвид при оценяване на стойността им, освен стандартното оценяване на здравните ползи за пациента и нетните преки разходи за здравната система, включват оценка на сериозността на заболяването, възрастта на пациентите към момента на диагностициране, тежестта на заболяването през целия живот на пациентите и непреки елементи, като връщане към работна или учебна среда, увеличаване на производителността и намаляване на тежестта на грижите за членовете на семейството.

ПРЕПОРЪКИ

Възможни стъпки към преодоляване на предизвикателствата, свързани с несигурността около наличните клинични доказателства, включват:

1. гарантиране, че производителите ще използват възможно най-добър дизайн на проучванията (включително адаптивни и гъвкави дизайни, както и кросовърни проучвания);
2. въвеждане на методи за статистически анализ, които вероятно ще увеличат полезната стойност на доказателствата;
3. провеждане на дискусии дали сурогатните крайни точки са достатъчни при вземане на решения и как сурогатните крайни точки могат да бъдат най-добре валидирани и оценени;
4. подходящ избор на сравнителна алтернатива и разбиране на настоящите стандарти на грижа;
5. разглеждане на периоди за проследяване на пациентите и събиране и анализ на доказателствата за ефективност и безопасност след пускането на пазара (събиране на данни от реалната клинична практика, RWD и RWE).

7. СПРАВЯНЕ С НЕСИГУРНОСТТА



7.1. ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВ ПРЕД МЕТОДОЛОГИЧНИТЕ УКАЗАНИЯ ЗА ОЗТ И ТЯХНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ РЕШЕНИЯТА НА ПЛАТЦИТЕ

Генните терапии имат допълнителни спецификации, поради което традиционните ОЗТ методологии имат нужда от адаптация, най-вече в смисъла на фармакоикономическата оцѐка. Това, което прави генните терапии различни, са **несигурните данни за ефективност в комбинация с високите предварителни разходи, което създава предизвикателства върху решенията на платците**. Значението на фармакоикономическата оцѐнка при вземането на решения в здравеопазването е широко признато. Въпреки че отделните юрисдикции могат да претеглят резултатите от оцѐнките по различен начин, изискването на властите за включването на фармакоикономическите оцѐнки става все по-застъпено. Въпреки това, с въвеждането на генните терапии, се повдига **въпросът дали приетите добри практики за моделиране са подходящи за оцѐнка на тези нови терапии**.

В очакване на първия продукт *ex-vivo* химерни антигенни рецепторни Т-клетки (CAR-T), получаващи разрешение за употреба по централна процедура, NICE издаде предварително оцѐнка на примерна терапия с CAR-T. Тази оцѐнка заключи, че съществуващата рамка, методи и решения на NICE **за икономическа оцѐнка е приложима за генните терапии, но за по-цялостна оцѐнка на несигурността в дългосрочните разходи и ползи е необходима адаптация на специфични елементи**. Тези елементи включват споделяне на риска чрез въвеждане на иновативни схеми за плащане, количествена оцѐнка за справяне с несигурността, избор на нов дисконтов процент. В резултат на публикуваната оцѐнка на NICE, в международната литература все повече се обсъжда въвеждането на повече методологични елементи за икономическа оцѐнка на генните терапии.

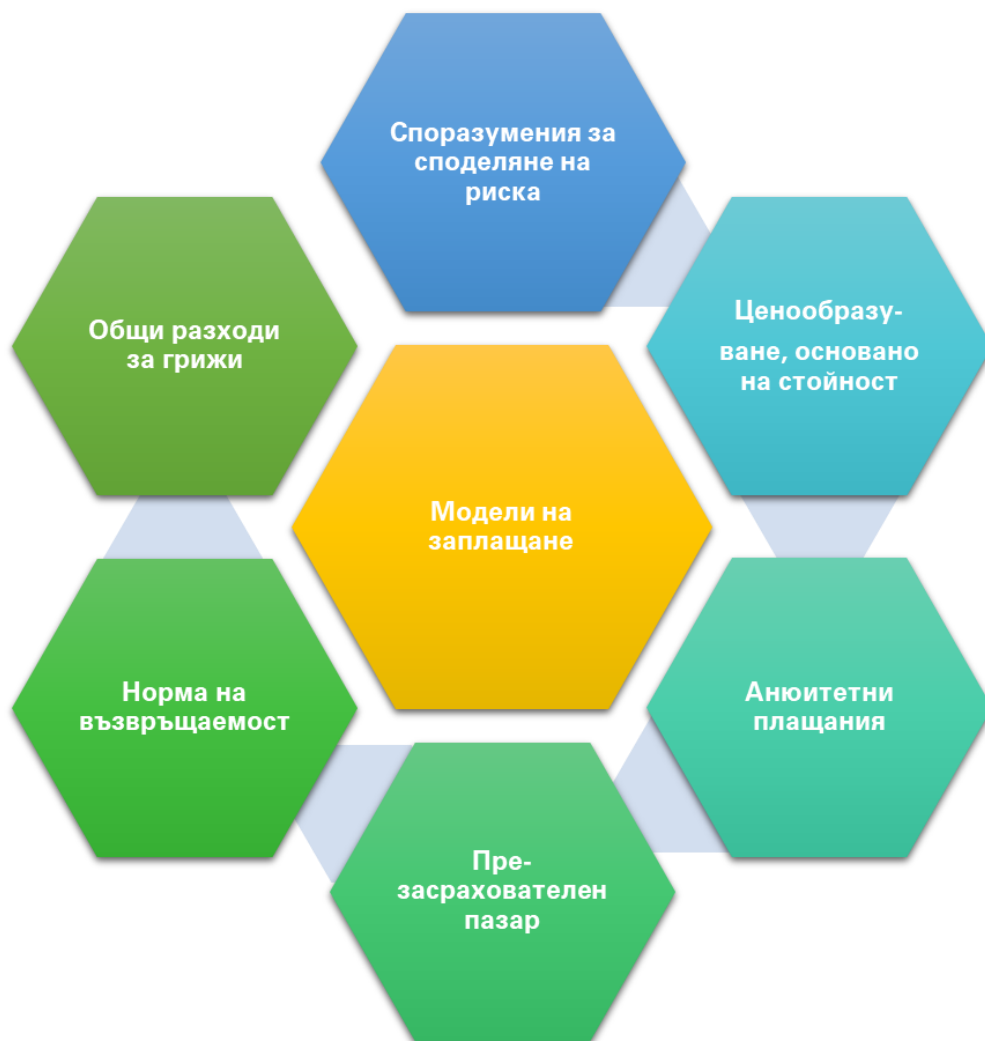
7.2. ВЪЗМОЖНИ ПРОМЕНИ В МЕТОДОЛОГИЧНИТЕ КРИТЕРИИ ЗА ОЗТ

С очаквания увеличаващ се приток на генни терапии, ранното идентифициране на подходяща методология е от съществено значение. За справяне с несигурността и трудния достъп до генните терапии е необходимо преразглеждане и адаптация на ОЗТ методологиите.

По-долу са представени възможни промени в методологичните критерии за икономическа оценка на ползите и резултатите от генните терапии, които са обсъдени в международни литературни публикации.

Модели на заплащане

ФИГУРА 4. МОДЕЛИ НА ЗАПЛАЩАНЕ



Алтернативните модели на заплащане целят споделяне на риска между производител и платец, както и разпределение на заплащането във времето.

Заплащането в системите на здравеопазване обикновено е организирано така, че се извършва едновременно с осигуряване на лечението. За лечение на хронични заболявания, това осигурява предсказуем модел на разходите, който позволява на платците да планират бюджетното разпределение. Освен това, ако лечението се счита за неефективно, то може да бъде преустановено, а заплащането прекратено. **В случая на генните терапии, заплащането също се извършва по време на лечението, но ефективността от терапията се оценява за бъдещ период.** Установено е, че тези така наречени авансови плащания са значителни за продуктите, които се предлагат на пазара в момента, докато ефективността от терапията е несигурна и често не е потвърдена клинично. Също така, ако генната терапия се окаже по-малко ефективна от заявеното, лечението не може да бъде преустановено, нито разходите възстановени. За справянето с тези рискове, често се споменава внедряването на алтернативни модели на заплащане в контекста на генните терапии и достъпността. Такива алтернативни модели могат да бъдат заплащане, базирано на договорени резултати, анюитетни вноски, пре-застраховане, кредитен модел, ценообразуване с норма на възвръщаемост, създаване на споразумения за споделяне на разходите, др.

Основни аргументи в полза на тези алтернативни модели са **споделяне на риска** между платца и производителя, както и разпределение на разходите, което осигурява на платците разсрочени плащания за продължителен период.

Споразуменията за споделяне на риска са разгледани по-подробно в раздел 10. Възникващите финансови модели за достъп до генни терапии са разгледани по-подробно в раздел 11.

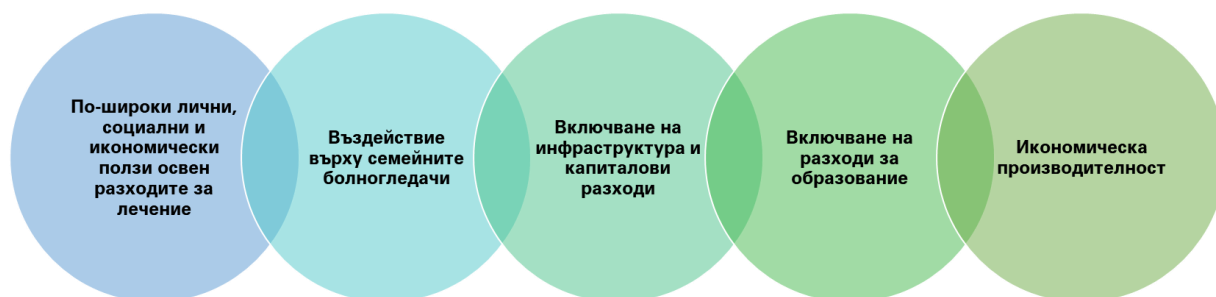
ФИГУРА 5. АЛТЕРНАТИВНИ МОДЕЛИ ЗА СПРАВЯНЕ С НЕСИГУРНОСТТА И ДОСТЪПНОСТТА НА ГЕННИТЕ ТЕРАПИИ



(Пре) дефиниране на перспективите

Темата за предефинирането на перспективите представя ползите, които се постигат в личен, социален и икономически план в резултат на генните терапии с по-голямо въздействие върху обществото. Съображения, които могат да бъдат отразени включват по-широки разходни елементи като социални грижи; ефекти върху семейството и болногледачите; разходите за образование (здравен работник); икономическа производителност; включване на инфраструктура и капиталови разходи за администриране на генни терапии, за да се отрази, че не всички пациенти имат достъп до специализирани лечебни центрове.

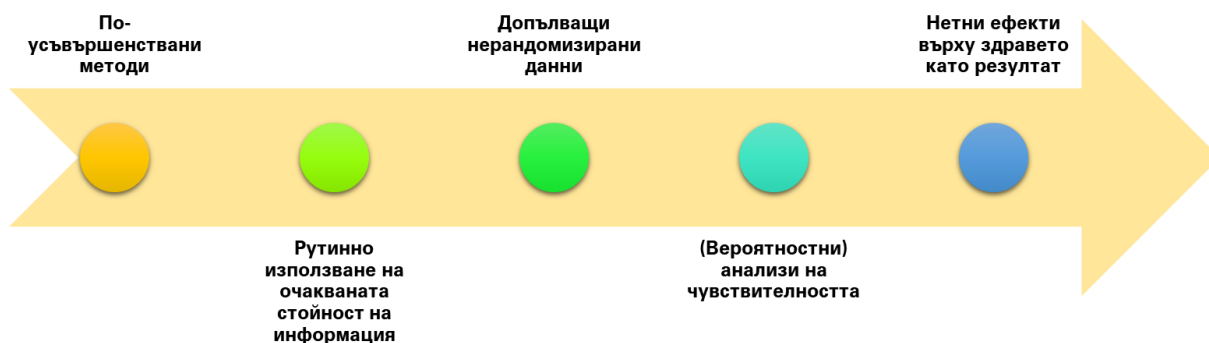
ФИГУРА 6. (ПРЕ)ДЕФИНИРАНЕ НА ПЕРСПЕКТИВИТЕ



Справяне с несигурността

Появата на несигурност в икономическата оценка е приета в определена разумна степен. Поради новостта на показанията и технологиите, а също и на комбинацията на (високо) авансово плащане за несигурна в дългосрочен план клинично потвърдена ефективност, в контекста на генните терапии несигурността е в по-значителна степен. За количествено определяне и охарактеризиране на несигурността, **включването на анализи на чувствителността е от жизненоважно значение** и е предвидено от най-добрите практики. С цел генериране на повече информация за първоначалната инвестиция за пациент и на популационно ниво, могат да бъдат включени степен на възвръщаемост на инвестицията, нетен здравен ефект, както и сценарии за информиране на вземащите решения за възможните промени в конкретни параметри на модела, например цените на лекарствата.

ФИГУРА 7. СПРАВЯНЕ С НЕСИГУРНОСТТА В ОЗТ ЧРЕЗ ВЪВЕЖДАНЕ НА:



Екстраполация на данни

Често избраният времеви хоризонт надвишава времевата рамка на наличните данни, особено когато се прилага доживотен времеви хоризонт. Данни с по-кратко проследяване от оценения времеви хоризонт изискват екстраполация. Поради новите показания и несигурността от ефектите от лечението в контекста на генните терапии, не е ясно дали екстраполациите, прилагани за конвенционални терапии, са подходящи за тези продукти и дали приложените сурогатни крайни точки са предиктори за (дългосрочно) оцеляване. Международни литературни източници предлагат структурно имплементиране на различни времеви хоризонти и включване на прекратяване на лечението, поради неуспех в производството или влошаване здравето на пациента. Подходящо е и използването на смесени модели на лечение, тъй като позволява оцеляването да бъде измерено за излекувани и неизлекувани пациенти.

ФИГУРА 8. ЕКСТРАПОЛАЦИЯ НА ДАННИ ЧРЕЗ ВКЛЮЧВАНЕ НА:



Дисконтиране

Във фармакоикономическата оценка времето на възникване на разходите и ефектите от лечението е от значение, защото бъдещите разходи и ефекти се оценяват с намаляваща стойност с времето.

Поради това стойността на разходите и ефектите се коригират с годишна ставка за времето, в което те възникват. Тази корекция е известна като дисконтиране. В случая на генните терапии, заплащането често се извършва предварително, докато ползите от лечението траят няколко години. **Несъответствието между времето на възникване на разходите и ефекта е много по-голямо, отколкото при повечето конвенционални и хронични лечения.**

ФИГУРА 9. ДИСКОНТИРАНЕ



Разширяване на дефиницията „полза“ чрез оценка на нови елементи

Новите възможности, които иновативните терапии предоставят в здравеопазването, позволяват и въвеждане на нови елементи, основани на „ползата“. Примери за такива елементи включват **социална полза** извън здравните ползи, вземане предвид предпочитанията на пациента за лечение, стойност на отделните опции за лечение, др. Някои от тези елементи са трудни за количествено охарактеризиране, но други, като

структурно използване на моделиране на решения по множество критерии и включване на тежестта на заболяването могат да се охарактеризират количествено посредством съществуващи методи. Като имаме предвид, че повечето генни терапии адресират значими непосредствени медицински нужди, тези допълнителни елементи биха могли да имат значително въздействие.

ФИГУРА 10. РАЗШИРЯВАНЕ НА ДЕФИНИЦИЯТА ПОЛЗА



Използване на индиректни сравнения и сурогатни крайни точки

Генерирането на доказателствата за нови индикации и за редки заболявания представлява предизвикателство поради малките размери на представителната извадка, недостатъчните исторически данни, непълните данни за заболяванията, както и ограничени връзки между сурогатните и твърдите крайни точки. Настоящата доказателствената база, подкрепяща решенията около генните терапии, се състои предимно от краткосрочни проучвания със сурогатни крайни точки. Използването на тези данни може да бъде оправдано при следните условия: при еднородна популация, замъгляващите фактори са добре известни, управлението на пациента е стандартизирано, основната крайна точка е обективна и стабилна, размерът на ефекта от новата терапия е съществен спрямо историческата кохорта.

7.3. NICE ПРЕРАЗГЛЕЖДА СВОЯТА МЕТОДОЛОГИЯ

Във връзка с нуждата от адаптация на методологичните критерии за оценка на здравните технологии на все по-иновативните скъпоструващи технологии, каквито са генните терапии, с цел справяне с несигурността и осигуряване на ускорен достъп до пациентите, авторитетната агенция NICE обяви публично, че започва преразглеждане на своята методология. С повече от 20 годишна дейност, всяка стъпка на NICE се следи отблизо от агенции за НТА и платци по целия свят. Често обаче методите на NICE са критикувани, поради това, че са считани за остарели в някои отношения. Ето защо през юли 2019 г. Съветът на NICE **обявява своите планове за провеждане на широкообхватен преглед на методите на института.** Сър Андрю Дилън, главен изпълнителен директор по това време, заявява, че *„NICE прави този преглед по време на безпрецедентна промяна в здравната система - развитието на персонализираната*

медицина, цифровизация на здравето и използване на клетъчна и генна терапия, което означава, че оценката на продуктите става все по-голямо предизвикателство."

В контекста на всичко обсъдено до момента, няма как да не бъде споменато, че в началото на ноември 2020 г. NICE публикува констатациите от този преглед и стартира първоначална шестседмична обществена консултация относно резултатите от него. **Докладът включва предложения за някои значими реформи.** Особено внимание заслужават препоръките да се въведе нов модификатор на тежестта на заболяването, да се приеме по-високо ниво на несигурност и риск за някои лекарства, **да се намали стандартният процент на дисконтиране**, да се включат пациентите в избора на крайни показатели, да се даде възможност на комисиите за повече свобода на действие при препоръките им по подгрупи и да се приемат по-широк спектър от доказателства за нововъзникващите технологии.

Имплементирането на обсъдените възможни промени на NICE обаче все още е далеч. Тепърва предстоят две шестседмични обществени консултации - първата (през ноември и декември 2020 г.) относно промените в методите, а втората (през февруари и март 2021 г.) относно промените в процесите. След като бъдат прегледани коментарите и предложенията от обществените консултации, през юни и юли 2021 г. ще се проведе консултация със заинтересованите страни по проекта на ръководството на програмата, с цел публикуване през септември 2021 г. Очаква се новите процеси и методи да бъдат приложени едва през октомври 2021 г.

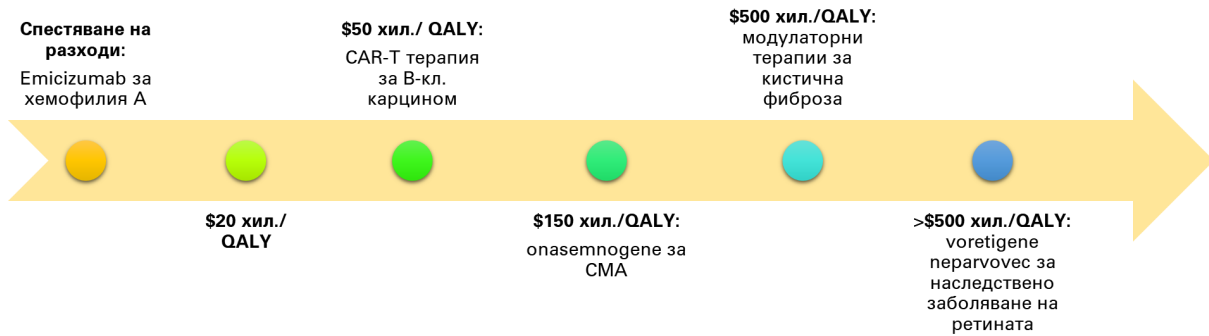
ИЗВОД

Нарастващият брой генни терапии, високите цени и несигурните ползи на тези продукти предизвикват безпокойство и затруднена достъпност. Икономическата оценка на генните терапии не е коренно различна от оценката на конвенционалните ЛП, но се нуждае от **адаптация**. Препоръчително е извършването на допълнителни изследвания, за да се установи кой подход и кои икономически модели са най-подходящи за оценка на генните терапии. Когато се комбинират някои от елементите, споменати по-горе, това би могло да доведе до разработване специфичен модел за оценка на генните терапии. Разработването и прилагането на методологични препоръки за икономическа оценка трябва да се извършва в сътрудничество с платци и органи, чиито решения зависят от тези оценки.


Едно обаче е ясно - преразглеждането на методологията за оценка на здравните технологии на една от най-авторитетните институции в областта – NICE и признанието ѝ за нужда от реформи в методите за оценка и адаптацията им към промените в здравната система, доближава пациентите все повече до по-лесен достъп до иновативни ЛП, каквито са и генните терапии.

7.4. ПРЕГЛЕД НА ПОДБРАНИ СКОРОШНИ ICER СЪОТНОШЕНИЯ

ФИГУРА 11. ПРЕГЛЕД НА ПОДБРАНИ СКОРОШНИ ICER



От представената фигура с подобрани скорошни инкрементални съотношения на допълнителните разходи и здравни ползи (ICER) ясно се вижда, че социалните и етични аспекти са водещи при оценката на генни терапии. Това отново потвърждава силната необходимост от адаптация на методологичните критерии за провеждане на ОЗТ, с цел отразяване на действителните ползи от употребата на генни терапии.



8. РЕИМБУРСИРАНЕ НА ГЕННИ ТЕРАПИИ

8.1. УСЛОВИЯ И КРИТЕРИИ ЗА РЕИМБУРСАЦИЯ НА НАЛИЧНИТЕ ГЕННИ ТЕРАПИИ

С изменения в Закона за здравето и ЗЗО и приемане на Наредба № 2, считано от 01 април 2019 г. дейностите по одобряване на заплащане на медицински и други услуги на български граждани извън обхвата на задължителното здравно осигуряване премина от Министерство на здравеопазването към НЗОК.

Обхватът на медицинските услуги за финансово и организационно подпомагане на български граждани до 18-годишна възраст, включва:

1. диагностични и лечебни процедури, които не могат да бъдат извършени своевременно или за които няма условия за извършването им в Република България;
2. лечение на редки заболявания, в това число с диетични храни за специални медицински цели, което не се заплаща на отделно основание от държавния бюджет и е извън обхвата на задължителното здравно осигуряване;
3. неразрешени за употреба в Република България ЛП и ЛП от списъка по чл. 266а, ал. 2 от ЗЛПХМ (вкл. ЛП, които имат валидно разрешение за употреба за България, но нямат регистрирана цена и не се разпространяват на българския пазар или са в процес на оценка), когато лечението на съответното заболяване не се заплаща на отделно основание с публични с публични средства или със средства от бюджета на НЗОК и е без алтернатива в Република България;

4. медицински изделия, които не могат да бъдат осигурени в Република България или които не се финансират от НЗОК в рамките на лечение в страната по клинични пътеки, с изключение на медицински изделия, помощни средства, съоръжения и приспособления, осигурявани по реда на Закона за хората с увреждания;

5. високоспециализирани медицински апарати и уреди за индивидуална употреба от пациента в случаите, когато тяхната липса е причина за невъзможността да се извършва адекватно лечение на пациента в Република България;

6. трансплантация на органи и хемопоеични стволови клетки при малигнени хематологични заболявания, както и при някои тежко протичащи бенигнени заболявания и при утвърдени нехематологични заболявания.

Именно, посочената по-горе т. 3 даде възможност през 2019 г. да се реализира първото заплащане на генна терапия в България с публични средства преди да бъде извършена официално нейната оценка. Така беше осигурен достъп до лечение на деца с ЛП Spinraza (nusinersen).

Междувременно, през 2019 г. беше завършена оценката на ЛП, същият беше включен в ПЛС и към настоящият момент (от януари 2020 г.) се извършва реимбурсация на продукта при критерии, посочени в следващата точка.

8.2. ПРОЦЕС НА ПРЕГОВОРИ С ПЛАТЦИТЕ.

8.2.1. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ ПРИ ДОГОВАРЯНЕТО С НЗОК

Условията и реда за заплащане на ЛП от НЗОК се регулира основно от ЗЗО и Наредба № 10.

С измененията на ЗЗО през 2015 година се въведе изискването за задължително централизирано договаряне на отстъпки за ЛП за домашно лечение (единствено международно непатентно

наименование), ЛП за здравни дейности по чл. 82, ал. 2, т. 3 от ЗЗО и за ЛП, заплащани в болничната медицинска помощ извън стойността на оказваните медицински услуги, за които стойността, заплащана от бюджета на НЗОК, се изчислява чрез групиране, в което не участват ЛП на други притежатели на разрешение за употреба, както и за ЛП с ново международно непатентно наименование, за които е подадено заявление за включване в ПЛС.

С последващите промени на ЗЗО през 2018 г. се въведе и изискването за приложение на механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, чийто обхват впоследствие бе разширен (чрез Наредба 10) и покрива:

- ⇒ всички ЛП, включени в ПЛС по чл. 262, ал. 6, т. 1 ЗЛПХМ, заплащани напълно или частично от НЗОК;
- ⇒ всички ЛП, включени в ПЛС по чл. 262, ал. 6, т. 2 ЗЛПХМ и заплащани от НЗОК в болничната медицинска помощ извън стойността на оказваните медицински услуги.

Резултатът от споменатите по-горе промени доведе до създаването на специални норми в Наредба 10 за провеждане на ежегодно централизирано договаряне между притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) на ЛП и НЗОК, осигуряване на механизъм за сключване на договори с НЗОК за нови ЛП (ЛП с международно непатентно наименование, които до този момент не са били включени в ПЛС) като условие за тяхното включване в ПЛС, провеждане на договаряне за доброволни отстъпки и/или възстановяване на разходи и приложението на механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК.

Извън обхвата на задължителното централизирано договаряне остават генеричните ЛП и продуктите по чл. 29 ЗЛПХМ. Тези ЛП обаче не са изключени от обхвата на механизъм за гарантиране устойчивост и предвидимост на бюджета на НЗОК.

Преди издаването на решение за включване в ПЛС, ПРУ следва да договори **задължителна отстъпка** с НЗОК, която условно можем да

наречем „входна такса на НЗОК за нови ЛП/индикации към ПЛС“ (чл. 21, ал. 2 от Наредба № 10). Отстъпката се договаря съобразно прогнозния бюджет на НЗОК за съответния договорен период. Размерът на отстъпката се договаря в съответствие с доклада за ОЗТ, изготвен и утвърден по реда на Наредбата.

Договарянето на отстъпката („входна такса на НЗОК за нови ЛП/индикации към ПЛС“) не се счита за проведено задължително договаряне на отстъпки като условие за заплащането на съответния продукт/индикация от НЗОК. Обикновено договореният процент отстъпка за включване в ПЛС се кумулира със задължителната отстъпка от ежегодното договаряне по чл. 21, ал. 1 от Наредба № 10. Сроктът за завършване на договарянето на тази отстъпка и подписване на договор между НЗОК и ПРУ изтича преди издаването на решение от НСЦРЛП за включване на продукта в ПЛС.

Важен момент е, че процентът на договорената отстъпката се запазва след утвърждаване на цена на ЛП, както и при нейна промяна, в резултат на външно реферирание, например.

8.2.2. ПРИРОДА НА РЕИМБУРСНИТЕ ДОГОВОРИ

С оглед пълнотата на представените по-долу коментари и разбиране значението на въведеното ежегодно централизирано задължително договаряне следва да се има предвид, че договорите между НЗОК и ПРУ са изрично определени от ЗЗО като **административни договори**.

Административните договори се сключват в производството пред административните органи по въпроси от значим обществен интерес, какъвто е въпросът с осигуряване на достъп до лекарствено лечение и изпълнение на политиките по достъп до медицинска помощ и

лекарствоснабдяване.

Една от особените характеристики на административните договори е участието на страна, която има властнически правомощия, т.е. представлява административен орган и може едностранно и в по-голяма степен да налага клаузи по договора. Обикновено страната, която притежава властническите правомощия съставя и предлага образец на договорите, а те от своя страна не подлежат на съществени изменения.

8.2.3. ПОСЛЕДСТВИЯ ЗА ПРУ ПРИ НЕПОДПИСВАНЕ НА ДОГОВОР С НЗОК

Неподписването на договор с НЗОК от страна на ПРУ, което е задължено лице по смисъла на чл. 45, ал. 10, ал. 13 и ал. 21 от ЗЗО, се счита за неправомерно поведение на ПРУ и може да породи отговорност за неизпълнение на нормативни предписания.

Нормите на чл. 9б, чл. 10д и чл.10и от Наредба 10 предвиждат изрично, че НЗОК не заплаща ЛП, за които не са договорени отстъпки.

В случай че ПРУ желае да преустанови задълженията си за отстъпки към НЗОК, може да заяви изключване от ПЛС на съответните ЛП, а може да подаде и писмено заявление до НЗОК за преустановяване заплащането на ЛП. НЗОК прави мотивирано предложение до НСЦРЛП за изключване на ЛП от ПЛС (чл. 9а, ал. 3 от Наредба № 10).

Ако ЛП, който ПРУ желае да изключи от ПЛС, не представлява единствено международно непатентно наименование, то изключването става по описания по-горе ред, за което не се дължат допълнителни предизвестия към административните органи.

8.2.4. ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ПРОДАЖБИ НА ЛП

При преустановяване на продажбите на ЛП, който е включен в ПЛС,

ПРУ има следните задължения за уведомяване на здравните власти:

1. Когато ЛП е единствен в рамките на съответното международно непатентно наименование, ПРУ е длъжен да уведоми Министерство на здравеопазването (МЗ) и НСЦРЛП не по-късно от 18 месеца преди датата на преустановяване на продажбите (чл. 264, ал. 4 от ЗЛПХМ).

В рамките на тези 18 месеца от датата на подаване на уведомлението, ПРУ е длъжен да осигурява необходимите количества от ЛП за конкретните потребности за страната, съгласно декларацията, която е подадена към НСЦРЛП със заявлението първоначалното включване в ПЛС (чл. 35, ал. 1, т. 6 от Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на ЛП).

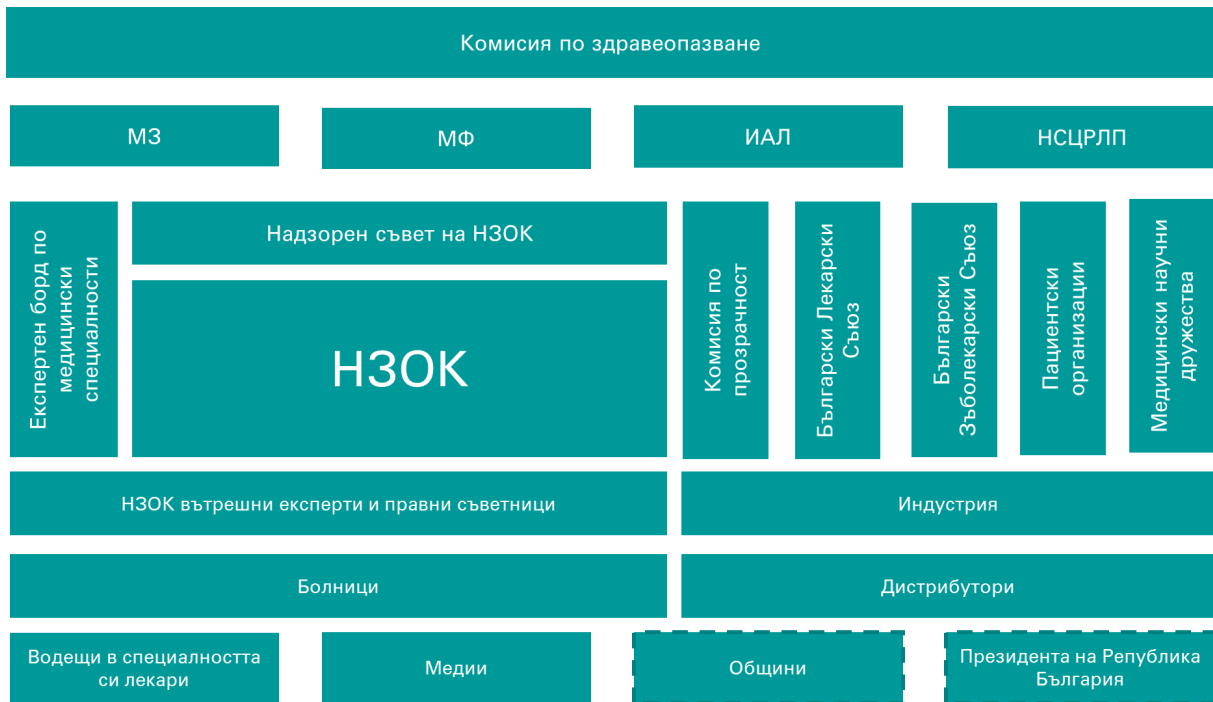
Когато продуктът е предназначен за лечение на заболявания по реда на ЗЗО, уведомлението по чл. 264, ал. 4 от ЗЛПХМ следва да бъде отправено и до НЗОК.

Изключенията, които позволяват неспазване на срока са изрично изброени в хипотезите на чл. 276 и чл. 277 от ЗЛПХМ и касаят мерки по преустановяване на продажбите, блокиране на партии или изтегляне на ЛП, които са наложени по служебен път чрез заповед на Изпълнителния директор на ИАЛ.

2. Когато ЛП служи за определяне на референтна стойност в рамките на съответното международно непатентно наименование и лекарствена форма, уведомление към МЗ, НСЦРЛП и НЗОК се дължи и не по-късно от 3 месеца от преустановяване на продажбите. Този срок следва да се счита като част от 18-месечното предизвестие по т. 1 от настоящото становище и следва да бъде спазен чрез подаване на отделно нарочно уведомление не по-късно от 3 месеца преди изтичане на 18-ия месец по чл. 264, ал. 4 от ЗЛПХМ.

8.3. КАРТА НА ЗАИНТЕРЕСОВАНИТЕ СТРАНИ

ФИГУРА 12. КАРТА НА ЗАИНТЕРЕСОВАНИТЕ СТРАНИ



Характерни особености на някои от институциите и партньорите в системата на здравеопазването:

1. **Комисия по здравеопазване към Народното събрание** се състои от 22-ма депутати от различните политически партии, представени в парламента. Комисията по здравеопазване е важен орган за формиране политиките в системата на здравеопазването. Чрез нея се осъществява подготовката и разглеждането на всички специални закони в сектора преди гласуването им в парламентарна зала. Заседанията ѝ се провеждат ежеседмично, а в рамките на дневния ред е възможно включването на лекционни сесии за отделни заболявания, тяхната тежест и важност за обществото, както и въпроси за развитието на

медицинската наука, които биха могли да имат пряко отношение към подобряване здравния статус на обществото. По този начин се дефинират и съгласуват евентуални предложения за нормативни промени.

2. Експертните бордове по специалности към Български лекарски съюз и Български лекарски съюз (БЛС) са важен фактор за формиране политики по отношение на конкретни заболявания и тяхното лечение в България, тъй като:

а) могат да правят предложения за включване на нови заболявания в списъка на заболяванията, които се заплащат от НЗОК;

б) могат да създават клинични пътеки за лечение на заболявания, да договарят техните обеми и цени с НЗОК;

в) дават становища, определят и договарят вида лечение, което ще се прилага за дадено заболяване и съгласуват условията за провеждане на съответните лечения;

г) договарят заплащането на медицинските дейности и ЛП.

БЛС задължително съгласува с НЗОК критериите за отпускане на ЛП, които се заплащат с публичен ресурс, съгласува лечебните заведения, в които съответното лечение може да бъде извършено, както и от кои специалисти и при какви условия може да бъде извършвано. Участват и при дефиниране на административните изисквания за одобрение конкретен вид на лечение.

БЛС е определен от закона (ЗЗО) като задължителна страна в процеса по преговори и подписване на Национален рамков договор за съответната година, който договор от своя страна дефинира обемите от медицински дейности – клинични пътеки/процедури, техните видове, критериите и специалистите, които имат право да предписват определени ЛП.

3. Медицинските научни дружества са важен фактор при разпределението и насочването на публичен ресурс за различни медицински дейности, ЛП и медицински изделия, поради което те си

партнират с всички посочени по-горе участници на пазара. Становищата на експертните бордове по специалности са консултативни за Министерство на здравеопазването, НЗОК, Надзорен съвет на НЗОК и БЛС, но в много малко случаи всъщност институциите не се съобразяват изцяло с тези становища.

Медицинските научни дружества създават и публикуват национални консенсуси/стандартни за лечение на конкретни заболявания и участват в създаването на фармако-терапевтични ръководства.

4. Пациентските организации са посланици при ангажиране вниманието на МЗ, НЗОК и политическите представители в разпознаването на определени медицински нужди и необходимостта от заплащане на определени ЛП. Национално представени са Национална пациентска организация и Българска асоциация за закрила на пациентите. Те участват със свой представител на ротационен принцип в състава на Надзорен съвет на НЗОК, което допълнително подсилва тяхната роля в процеса по осигуряване на достъп до медицинска грижа, ЛП и медицински изделия, а в тази си роля са важен контролор и проводник на прозрачността за дейността и решенията на НЗОК и Надзорен съвет на НЗОК.

5. Едни от най-важните партньори в достъпа до реимбурсация са **НЗОК и Надзорен съвет на НЗОК**, които:

- а) утвърждават списъка със заболявания, за които се заплаща;
- б) определят реда, по който пациентите ще имат достъп до съответните ЛП;
- в) провеждат договарянето за сключване на договори за заплащане на ЛП;
- г) провеждат договаряне с изпълнителите на медицинска помощ – лекарски практики и лечебни заведения и определят кои от тях по какъв ред, в какви срокове, в какви обеми и при какви условия ще могат да изписват ЛП, и да ги отчитат за заплащане;

д) провеждат договаряне с търговците на дребно (аптеките) за разпространение на реимбурсирани ЛП за домашна употреба.

6. Съществено влияние за навлизането на една лекарствена технология на българския пазар има **НСЦРЛП**. Този орган има следните изрично делегирани от закона функции:

- утвърждава, отказва да утвърди, изменя или заличава цена на ЛП;
- приема, отменя или изменя фармако-терапевтични ръководства, които включват критерии за оценка на резултата от прилаганата терапия и алгоритми за лечение с ЛП, след становище на съответния експертен съвет по медицинска специалност или медицинска дейност;
- включва, променя, изключва ЛП от ПЛС и поддържа техния реимбурсен статус;
- извършва ОЗТ на ЛП;
- оказва съдействие при договарянето на отстъпки за ЛП с НЗОК;
- определя ЛП, за които се проследява ефектът от терапията, срокът, както и лечебните заведения, в които се извършва проследяването и при какви условия, ред и критерии ще се извършва то;
- извършва информационна, издателска и изследователско-научна дейност, свързана с ценообразуването, реимбурсирането и лекарствената политика.

Включването на ново международно непатентно наименование в ПЛС на България се случва чрез изготвяне и предоставяне на **анализ за ОЗТ**. ОЗТ се изготвя и при **разширяване на терапевтични показания** на вече включени в ПЛС **международни непатентни наименования**.

За включване на нови лекарствени форми на вече присъстващи в ПЛС лекарствени терапии, се изготвя **фармакоикономически анализ за включване в ПЛС**, който представлява доста по-кратка версия на анализа за ОЗТ и се фокусира главно върху фармакоикономическата

оценка и анализа на бюджетното въздействие на вече одобрената и включена в ПЛС здравна технология.

Всеки одобрен и включен в ПЛС медикамент подлежи на преоценка на всеки 3 години от включването си – за тази цел се изготвят т.н. **фармакоикономически анализи за поддържане на реимбурсен статус**. Основната идея на тези анализи е да представят актуална фармакоикономическа оценка, включваща всички присъстващи алтернативи за лечение на конкретния продукт в настоящия момент, да бъде представена актуална прогноза за бъдещите разходи на Платеца на база настоящите терапии за лечение на конкретното заболяване.

И трите вида анализи се внасят и се оценяват от Комисии към НСЦРЛП.

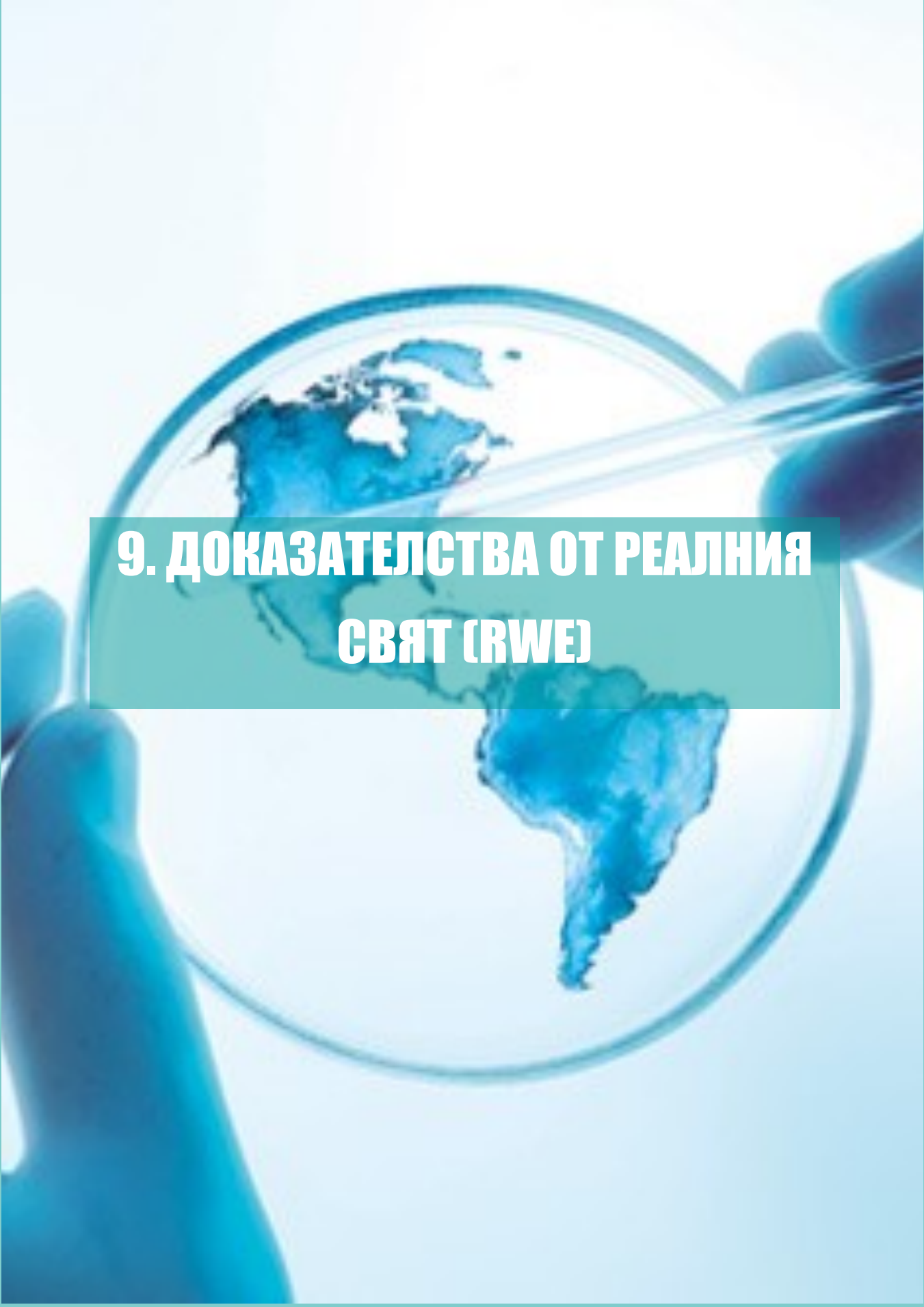
На базата на дългогодишния ни опит, смело можем да заявим, че е **от изключителна важност при изготвянето на тези анализи да бъдат включени данни от реалната терапевтична практика (real world data)**, когато има възможност за това, които максимално да отразяват локалната действителност и приложение на медикамента и неговите конкуренти. В голям процент от случаите включването на тези данни променят значително резултатите от анализите. Трансферирането и адаптирането на RWD от други страни също е допустимо при липса на локални данни.

Включването на данни от реалната клинична практика (RWD) е от голяма важност при изготвянето на всеки един от трите типа анализа (ОЗТ, ФИА за включване и ФИА за поддържане на реимбурсен статус) и стъпването на такива данни при изготвянето на клиничната част, фармакоикономическата оценка и анализа на бюджетно въздействие се възприема все по-добре от експертите в НСЦРЛП и НЗОК, като страни, участващи в процеса на оценка и вземащи решения за реимбурсация на ЛП в България.

7. Други

Възможни партньори са също:

- а) **медиите**, поради тяхното общо влияние върху обществените процеси и възможността им за намеса при наличието на нелоялни практики и превенция в достъпа на пациентите до здравна грижа;
- б) **Президентът на Република България** като възможност за алтернативно осигуряване на заплащане за ЛП чрез включването им в годишната благотворителна програма „Българската Коледа“, чрез която се осигуряват средства за лечението на деца, на които не е осигурен достъп до лечение чрез НЗОК или МЗ
- в) **общините**, които чрез своите общински здравни бюджети могат да формират програми за подпомагане на пациенти от съответната община или поне да подпомагат достъпа им до определен тип лечение (например чрез поемането на транспортни разходи до клиничен център, където да бъде направена конкретна диагностична процедура). Не е невъзможно създаването и на регионални здравни политики, в които местната власт в България все още е с твърде малък опит.

A hand holding a magnifying glass over a world map, symbolizing research and evidence. The map is centered on the Americas, with North and South America clearly visible. The magnifying glass is held by a hand on the right, and the lens is focused on the map. The background is a light, neutral color.

9. ДОКАЗАТЕЛСТВА ОТ РЕАЛНИЯ СВЯТ (RWE)

Данните от реалната терапевтична практика (RWD) предоставят възможност за обновяване и анализиране на информация, свързана с употребата и ефективността на лекарствата при ежедневна клинична употреба. RWD имат за задача да допълват, а не да се конкурират с доказателства от рандомизираните контролирани проучвания (РКП).⁽⁵⁵⁾ Доказателствата от реалния свят (RWE) се определят като информация, получена при анализи на RWD. Приемането на тези доказателства за достоверни при вземането на регулаторни решения относно даден ЛП е обект на интензивен дебат.^(55, 56)

Основни източници на RWD са електронните здравни досиета, данни за искове, данни за рецепти и регистри на пациенти. Все по-често в дефиницията се включват данни от преносими устройства, приложения на здравеопазването и данни за околната среда, включително данни за социалния статус, образованието и други фактори за начина на живот. Тези последни данни са крачка към предоставянето на една по-цялостна картина на здравословното състояние на индивида, но от регулаторна гледна точка съществуват известни предизвикателства при извеждането на приложими доказателства. Въпреки това, RWD остава ключов компонент за реализирането на нови терапии, при които информацията от клинични проучвания е недостатъчна. Настоящата точка анализира ролята на RWD в достъпа до генни терапии и систематично описва основните предизвикателства около въвеждането на RWD.

9.1. ДЕФИНИЦИИ ⁽⁵⁷⁾

Съществува широк спектър от дефиниции на RWD и RWE.

⇒ Дефиниция според FDA

FDA свързва RWD с *данните за здравния статус на пациента и/или предоставянето на здравни грижи, рутинно събрани от различни източници*. RWE представляват *клиничното доказателство относно употребата и потенциалните ползи или рискове от медицински продукт, получени от анализ на RWD*.

⇒ Дефиниция според ЕМА

От гледна точка на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), RWD се определят като „рутинно събрани данни, свързани със здравния статус на пациента или предоставянето на здравни грижи от различни източници, различни от традиционните клинични изпитвания“.

9.2. РОЛЯТА НА RWE ЗА ВЪВЕЖДАНЕТО НА ГЕННИ ТЕРАПИИ

Функцията на различни органи за оценка на нови здравни технологии като NICE и FDA в САЩ е да разбере сравнителната ефективност и сравнителната разходна ефективност на новите лечения в сравнение със стандартната практика. Нововъзникващите клетъчни и генни терапии предвещават огромна клинична полза за пациентите, обществото и здравните системи. Те носят потенциал да предложат животопроеменящо решение за хора с лимитирано или никакво алтернативно лечение. Предвид ограниченото количество дългосрочни доказателства за тези терапии, обаче, въвеждането им на пазара става все по-трудно. Тези иновативни терапии *не* се проследяват от големи РКП, които традиционно се използват в оценките. Терапиите получават разрешение за употреба въз основа на *проучвания с едно рамо*, особено при лекарствата сираци или при случаи на индикации със съществуващи неудовлетворени медицински нужди. По думи на д-р Пал Джонсън от NICE, **липсата на данни от проучвания за тези продукти ги прави трудни за оценка**. Някои лекарства получават ускорено одобрение чрез нови регулаторни механизми. Това ускорение означава, че продуктите достигат до пациентите по-бързо, но също така означава, че данните са по-малко „зрели“ и до голяма степен заключенията се осланят на наблюдения, а не на доказателства. Всички тези фактори, казва Джонсън, означават, че има „повишена несигурност около решенията, които трябва да вземем“.

RWE може да запълни значителните пропуски в данните и да компенсира информационните асиметрии. Според д-р Джонсън, **RWE**

трябва да играе роля при предоставянето на данни за сравнителни оценки. Докато рамката за оценка на NICE традиционно разчита на RCT, RWD може да предостави полезни данни в конкретни сценарии. Например, RCT имат тесни критерии за включване, което води до недостатъчна информация за това как даден продукт действа при пациенти със съпътстващи заболявания или с по-тежки заболявания.

Използването на RWE и RWD е абсолютно ключово за преодоляване на несигурността около тези нови терапии - не само по отношение на оценката на дългосрочните профили на ефикасност и безопасност, но и при изчисляване на сравнителната стойност и оценка на оптималното използване на здравните ресурси.

Също така, RCTs са с *лимитиран времеви диапазон*, което намалява възможността за събиране на доказателства за дългосрочна ефективност, особено за пациенти с хронични заболявания. RCTs не винаги отразяват качествено локалната или клиничната практика, което затруднява оценката на реалната сравнителна ефективност на продукта.

В интервю Никлас Хедберг, председател на Управителния съвет на EUnetHTA, изтъква значимостта на RWD за създаването на по-устойчиви и надеждни доказателства при генни терапии. Въпреки това, твърди той, че RWD не може да се използват за генерирането на начални доказателства. Трябва да има традиционни данни, които да подкрепят аргумента, че дадено лекарство ще бъде по-ефективно или по-рентабилно, ако се използва като лечение от първа линия, а RWD е компонентът, нужен за запълване на несигурността относно

дългосрочните ползи на генните терапии. Именно затова е и необходим за преодоляването на тази бариера.⁽⁵⁸⁾

Според президента на Европейското общество за трансплантация на кръв и мозък (EBMT), професор Николаус Крьогер, RWE ще снабди регулаторите с важна информация относно **работата на терапиите извън изкуствените периметри на клиничните изпитвания**. В защита на този аргумент той заявява, че „ Тъй като генните терапии са показани за лечение на редки заболявания, те обикновено се одобряват въз основа на данни от проучвания във фаза 2, при които няма рандомизация. Това означава, че нито разполагаме с дългосрочни данни за пациентите, нито знаем какво би се случило с пациентите, които не са поканени да участват в тези силно селективни проучвания.“⁽⁵⁹⁾

Приносът на RWD може да бъде онагледен от Великобритания. Великобритания е първата държава, която осигурява достъп до Tecartus (терапия CAR-T) чрез Фонда за борба с рака (CDF) с производителя на лекарства (Kite). Това се случва чрез нововъведеното от NICE **споразумение за управляван достъп**, което позволява да се събират повече данни, докато пациентите приемат жизненоважното лечение.⁽⁶⁰⁾ Споразумението призовава за събиране на допълнителни данни за преживяемостта без прогресия, общата преживяемост и възрастта, когато започва лечението. Това ще помогне да се намали несигурността на доказателствата, докато лечението се използва при пациенти на NHS. Резултатите от допълнителните данни ще бъдат официално включени в доклад за доказателствата и актуализиран икономически модел до февруари 2025 г. На този етап RWE от CAR-T показват, че революционната терапия работи по-добре в реалния свят отколкото в изследователски условия. Това се дължи на факта, че лекарите постепенно се приобщават към различни специфики на терапията и могат да я адаптират съгласно всеки пациент за постигане на оптимален ефект.⁽⁶⁰⁾

RWE – главна стъпка към превръщането на пациента в партньор ⁽⁵⁷⁾

Комати Стем, основател и главен изпълнителен директор на monARC Bionetworks, отбелязва, **че в РКП пациентите са пасивни участници**. Данните, генерирани от РКП, са структурирани и лесни за анализирание, но в същото време са ограничени, скъпи, отнемат много време и не винаги се обобщават. RWE дава възможност за промяна в тази динамика. Фигура 13 предоставя преглед на предимствата и недостатъците на РКП.

ФИГУРА 13. РКП—ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ



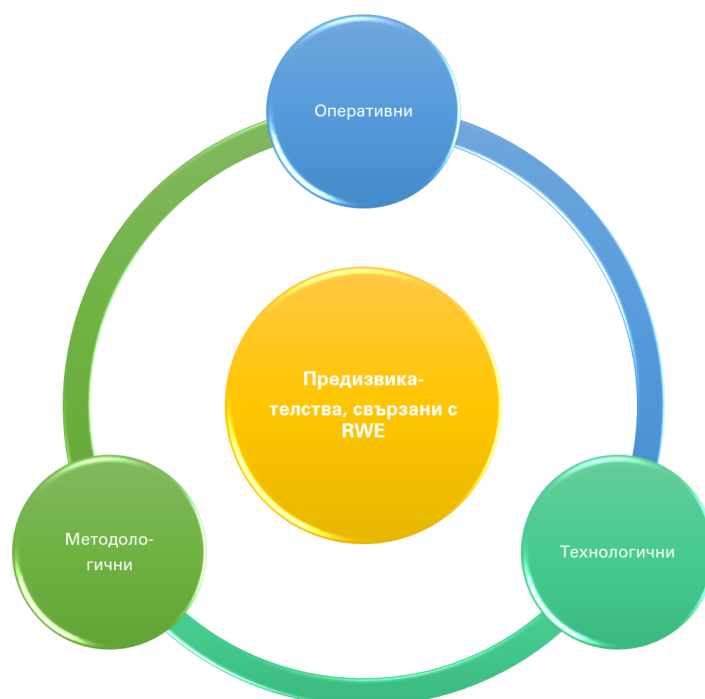
Пациентите са идеални агрегатори на RWD. Хората вече притежават значително количество данни от смартфони и други устройства, имат и могат да предоставят достъп до собствените си здравни досиета. Също така, 96% от пациентите са изразили желание да споделят информация, при условие че данните им са защитени и използвани с надеждна цел.

monARC Bionetworks разработва интегрирана платформа за обучение на RWD. monARC работи директно с пациенти, за да генерира виртуални изследователски мрежи, в които пациентите могат да споделят данни и да бъдат пренасочени за проучване. Това улеснява изследователите в изграждането на по-добри проучвания в ранен етап и ускорява разработката на проучвания, като се използват данни от пациенти и се набират пациенти, чиито данни вече съществуват в системата.

9.3. ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА, СЪПРОВОЖДАЩИ ВЪВЕЖДАНЕТО НА RWD

Съществуват редица предизвикателства, включително ограничена наличност на данни по време на оценката, потенциал за пристрастия, лошо качество или липсващи данни и източници на данни, които не са създадени за изследователски цели. Основно те се делят на *оперативни, технологични и методологични* (фиг. 13).⁽⁵⁵⁾

ФИГУРА 14. RWE - ОСНОВНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА



⇒ Оперативни

Оперативните предизвикателства включват въпроси за осъществимостта, управлението и устойчивостта, които често усложняват *достъпа* и рутинното използване на множество национални източници на данни, много от които имат различни правни и етични изисквания за споделяне на информация. Минималните изисквания за гарантиране на поверителност включват пациентско съгласие и техники за запазване на анонимността. Въпреки първостепенното им значение, настоящите оперативни процеси, предназначени за справяне със задълженията, могат да попречат на ефективното и навременното доставяне на данни, което може да бъде особено проблематично в контекста на решенията за безопасност, когато е необходим спешен достъп до данни за информиране на регулаторно решение.

⇒ Технологични

Технологичните предизвикателства представляват несъответствията в терминологиите, форматите на данните, качеството и съдържанието, които съществуват в множество европейски бази данни. Европа разполага със задоволително количество от здравни данни, които произтича от принципа на универсалното здравно осигуряване в основата на повечето европейски здравни системи. Данните, обаче, са разнородни - различията в системите на здравеопазване, националните насоки и клиничната практика водят до различно съдържание. **Скорошен анализ показва, че броят на европейските бази данни, които отговарят на минималните регулаторни изисквания в широк спектър от случаи на регулаторна употреба и са лесно достъпни, е разочароващо нисък и географски изкривен към Западна и Северна Европа.** Това създава затруднения, когато резултатите от множество набори от данни трябва да бъдат

обединени, за да се предоставят доказателства, представителни за по-широката европейска популация или са необходими по-голям брой за изследване на редки болести, събития или резултати. Разрешаването на различията между източниците на данни изисква съгласие относно общи набори от елементи от данни, формати на данни и терминологии или картографиране на тези компоненти в международна система. Очевидните предимства на общите системи за качество на данните и общия анализ на данните са да улеснят обмена на данни, анализа на данните и интерпретацията на резултатите, произтичащи от множество набори от данни. През последните години са възможни нови подходи за хармонизация, които включват априорно преобразуване на данните в общ модел (т.е. една и съща структура, формат и терминология на данните), независимо от всяко конкретно проучване, поради подобрения в изчислителния капацитет за съхранение, извличане и анализ на големи масиви от данни. Общият стандартизиран анализ ще улесни последователността на подхода и ще сведе до минимум необходимостта от вземане на решения на ниво отделни източници на данни. В Европа подобни подходи имат потенциал да ускорят значително проучванията, но е необходимо внимателно охарактеризиране, за да се определи дали има загуба на информация или валидност, когато данните на ЕС се трансформират в общ модел на данни и да се оцени всяко въздействие върху резултатите надолу по веригата.

⇒ **Методологични**

Методологичните предизвикателства произтичат от фундаменталния факт, че данните от наблюдението не се събират с изследвания като основна цел. Те могат да бъдат получени от различни условия на грижа и поради това страдат от променливи количества липсващи данни и от множество различни пристрастия и объркващи фактори. ⁽⁶¹⁾ Във всички тези сценарии, обаче, **значителна бариера пред приемливостта остават опасения относно надеждността и**

валидността на доказателствата, генерирани чрез RWD, особено когато се провеждат в множество държави и бази данни в Европа. Дори когато протоколът е стандартизиран, може да остане значителна вариабилност, която да доведе до увеличаване на хетерогенността на резултатите.⁽⁶²⁾

Такива проблеми отдавна са признати, но спазването на най-добрите методологични стандарти, подробно описание на дизайна на проучването и събраните данни и пълната прозрачност на протокола и доклада от изследването (с регистрация в публично достъпна база данни) биха допринесли много за изграждането на доверие в резултати и биха избегнали цялото объркване, създадено от различни резултати.

Европейската мрежа за центрове по фармакоепидемиология и фармакологична бдителност (ENCePP) разработва и актуализира ежегодно стандарти за фармакоепидемиологични изследвания. В последно време има множество публикации, предлагащи установяването на изисквания за докладване.⁽⁶³⁾ В идеалния случай, такова отчитане би било в съответствие с общите параметри и терминология, за да се даде възможност за съпоставимост и да бъде то публично достъпно в един източник. Всички изследвания, наложени от европейските регулатори, трябва да бъдат регистрирани в електронния регистър на Европейския съюз за проучвания след разрешение (Регистър на ЕС PAS) и разширяването на това изискване върху всички изследвания изглежда един очевиден път.

9.4. ИСТОРИЯ НА ПРОУЧВАНИЯТА ЗА ДЪЛГОСРОЧНОТО ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ИЗИСКВАНИЯ В ГЛОБАЛЕН ПЛАН

С увеличаването на броя одобрени за употреба генни терапии и на клиничните изпитвания за тези здравни технологии по света, се появяват все повече възможности за развитието и навлизането им на пазара. Въпреки положителните прогнози, обаче, ограничените данни за дългосрочните ефекти на тези продукти възпрепятства рутинното им приложение в клиничната практика. Генните терапии водят до дългосрочни изменения в тялото, което може да има някои нежелани последици. Затова проучванията трябва да включват план за наблюдение и проследяване на нежелани събития, проявяващи се на по-късен етап.

През януари 2020 г. FDA публикува актуализирани насоки за дългосрочно проследяване (LTFU) след администриране на продукти за човешка генна терапия. Този документ включва препоръки относно дизайна на LTFU проучвания за събиране на данни за нежелани събития със забавено проявление, както и за дългосрочни данни за безопасност и ефикасност след прилагане на генна терапия. ⁽⁶⁴⁾

По подобен начин EMA разработи препоръки, според които трябва да се взема предвид рисковия профил за специфичната генна терапия в допълнение към основното заболяване, съпътстващите заболявания и характеристиките на пациентите. Тези насоки се прилагат в практиката от 2010 г. ⁽⁶⁵⁾ В ЕС се прилагат също и по-новите препоръки за добра клинична практика по отношение на ЛП за модерна терапия, които са финализирани през октомври 2019г. ⁽⁶⁶⁾

Цели на дългосрочното проследяване⁶²

Съгласно FDA⁶², целта на LTFU наблюденията при клиничното развитие на генните терапии е да се идентифицират и намалят дългосрочните рискове за пациентите, получаващи съответната здравна технология. LTFU протоколът за проучванията, свързани с генните

терапии, е насочен предимно към регистриране на нежеланите събития със забавено проявление при участниците, както и към по-добро разбиране на устойчивостта на генните терапии. На спонсорите се препоръчва да обмислят включване и на оценка на дългосрочната клинична ефикасност и трайността на продуктите в LTFU протокола.

Оценка на риска от нежелани събития със забавено проявление

При създаването на дизайна на протокола за дългосрочно проследяване е важно да се вземе предвид продължителността на живота на база основното заболяване, вероятността за налични съпътстващи заболявания и излагане на други агенти като лъчетерапия и химиотерапия, които също могат да доведат до дългосрочни нежелани събития. Продължителността на проучванията за проследяване трябва да бъде достатъчна за оценка на всички възможни нежелани събития въз основа на характеристиките на анализирани технологии, като например наблюдаваната продължителност на персистиране на продуктите *in vivo*, наблюдаваната продължителност на трансгенна експресия и други *in vivo* наблюдавани характеристики по време на предклиничните и клиничните проучвания.⁽⁶⁷⁾

Инвеститорите също така трябва да разберат интеграционната активност на продукта за генна терапия - биологичната активност на ретровирусните вектори и транспозонните елементи, които участват при интеграцията в генома. Рисковете включват потенциално разрушаване на важни гени на мястото на интеграция, активиране на протоонкогени в близост до местата за интеграция, риск от възникване на злокачествени заболявания. Намаляването на риска се постига чрез изследвания, анализ и разбиране на биологичната активност на продуктите за генна терапия, както и на възможните странични ефекти от терапиите, които могат да доведат до нежелани промени в генома. Това включва продължителна експресия, причинена от трансгени, водеща до нерегулиран клетъчен растеж или неизвестни плейотропни ефекти, като

латентност, реактивиране или нежелани събития със забавено проявление, свързани със симптоматични инфекции и персистиращи инфекции при имунокомпрометирани пациенти. ⁽⁶⁸⁾

Други фактори, които трябва да бъдат съобразени включват пътищата на експозиция, таргетираните от генните продукти органи или клетки, очакваната честота на преживяемост, както и известните фонове нива на преживяемост в изследваната популация. При интегриране на вектори и продукти за редактиране на геноми FDA препоръчва дългосрочните проучвания за проследяване да продължат 15 години, докато за адено-асоциираните вирусни вектори (AAVs) FDA препоръчва 5-годишен период на проследяване. ⁽⁶⁵⁾

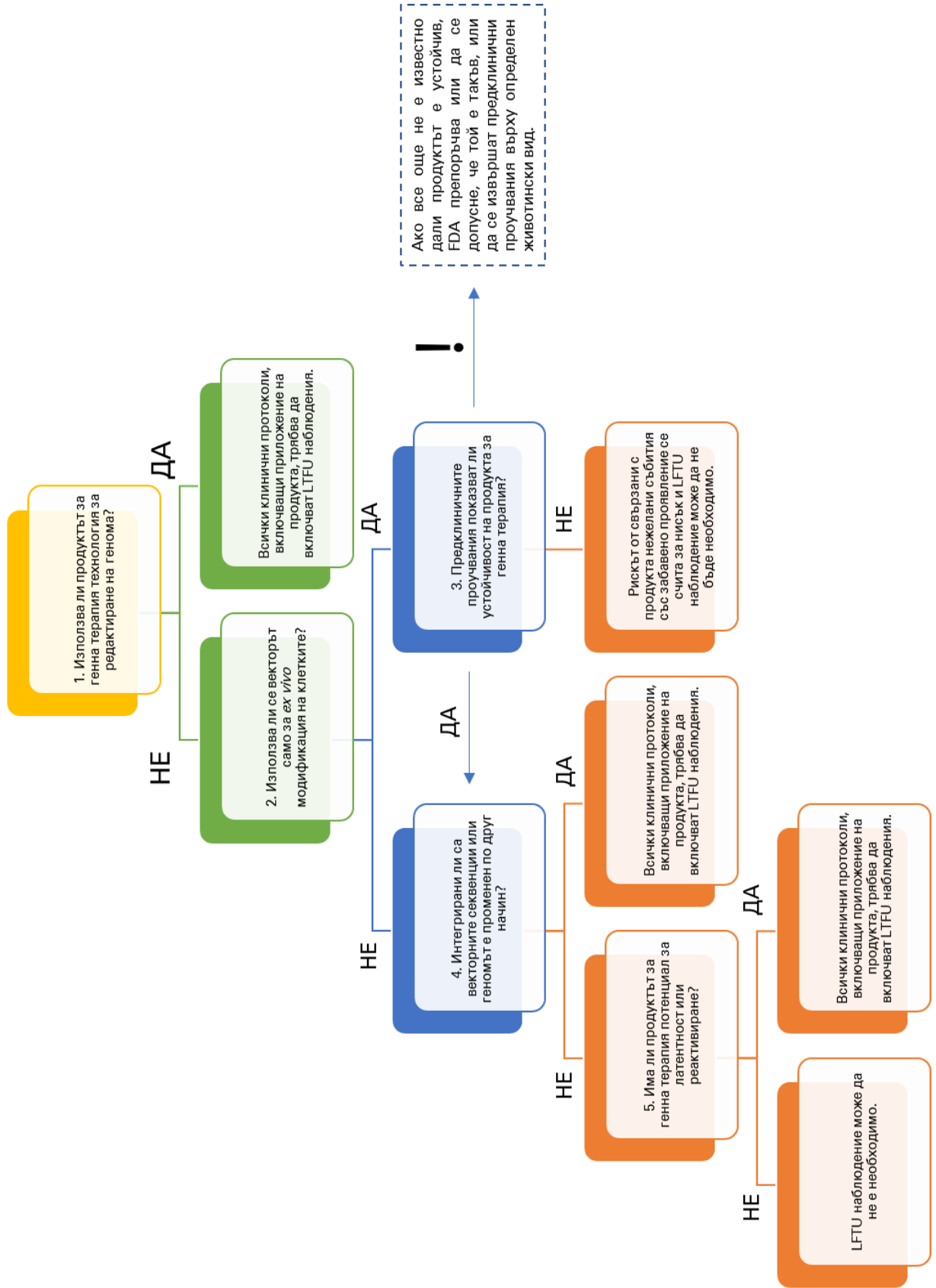
Важно е да се знае, че LTFU може да не е необходимо, когато оценка на риска за сравнителна алтернатива (прилагана по същия начин, с идентичен състав) показва липса на устойчивост на векторната секвенция. Освен това, когато рискът от нежелани събития със забавено проявление е нисък след експозиция на продукт за генна терапия, не се препоръчва LTFU.

Определяне необходимостта от LTFU ⁽⁶⁹⁾

За да се определи дали за даденият продукт за генна терапия се изисква LTFU изследване, инвеститорите отговарят последователно на следните пет въпроса описани във Фигура 15.

Доказателствата от предклиничните проучвания могат допълнително да бъдат използвани за допълване на отговорите на въпроси 3÷5. Освен това оценката на риска трябва да се разглежда като непрекъснат процес. С натрупването на данни може да се наложи да се преразгледат съществуващите LTFU наблюдения или да се инициират, ако не са били предварително планирани.

ФИГУРА 15. ВЪПРОСИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА НЕОБХОДИМОСТТА ОТ LTFU

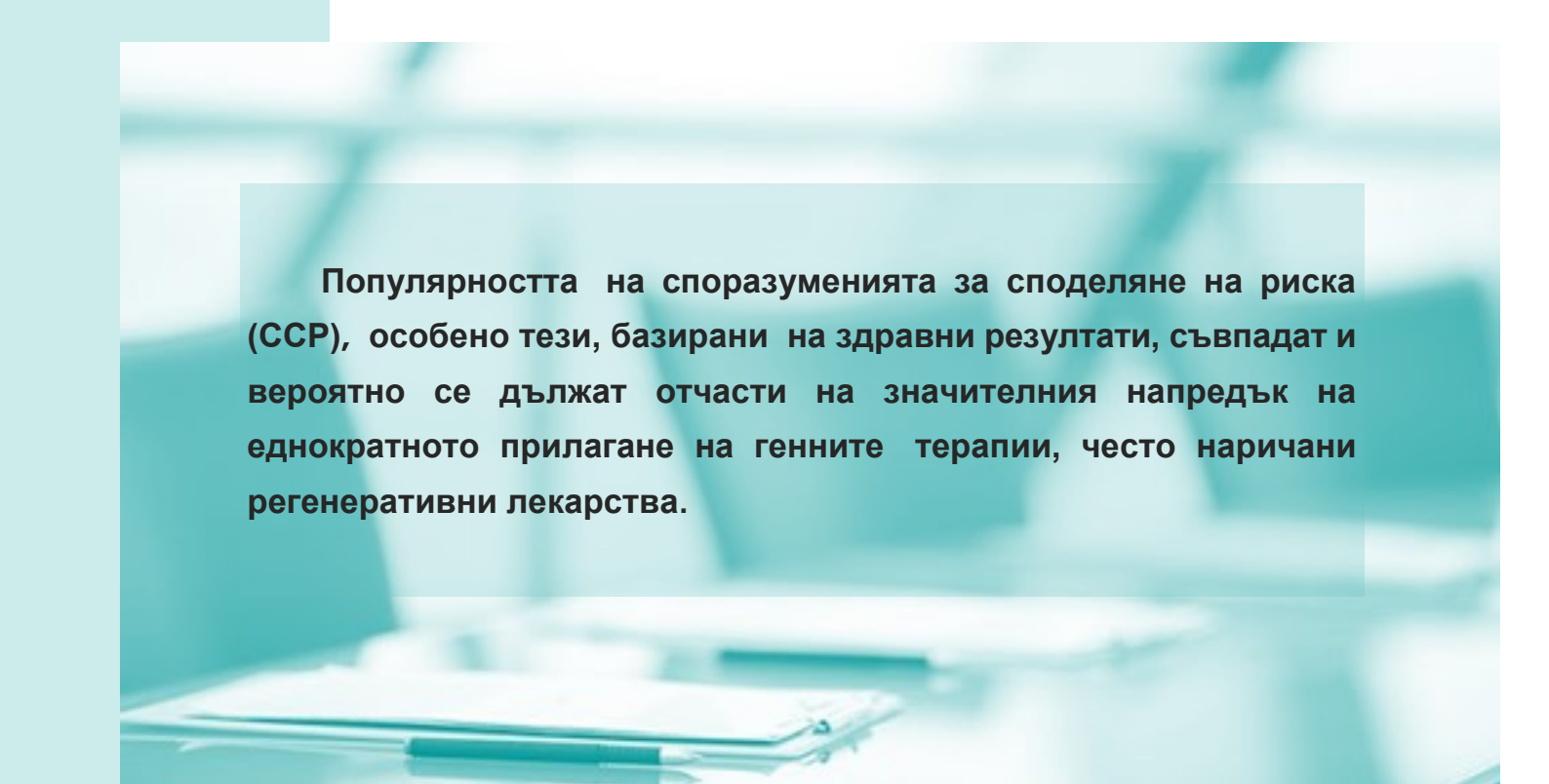


ИЗВОД

- ⇒ РКП са традиционният дизайн за генериране на доказателства за клинични изследвания, но са придружени от редица лимитиращи фактори. Интегрирането на RWD в клиничните изследвания може да доведе до по-устойчиви изследователски проекти в съответствие с нуждите на множество заинтересовани страни. Дигитализацията дава нови възможности за допълване и подобряване на данните, които са традиционно използвани при вземането на регулаторни решения. Смята се, че това ще подобри точността и уместността на решенията през жизнения цикъл на даден продукт. **Няма въпрос, на който да може да се отговори с РКП или RWE самостоятелно - богатството от различни източници на данни и методологии трябва да се обединят, за да дадат пълен отговор на конкретен изследователски анализ.**
- ⇒ Предвид ограничения брой пациенти, които са имали достъп до генна терапия към настоящия момент, остават много неизвестни по отношение на дългосрочните ефекти от приложението на тези здравни технологии. LTFU наблюденията не само помагат на инвеститорите и изследователите да разберат и намалят риска от нежелани събития със забавено проявление, но също така разширяват знанията относно резултатите, като предоставят ценна информация за това как може да се подобрят дългосрочните безопасност и ефикасност на продуктите за генна терапия.



11. СПОРАЗУМЕНИЯ ЗА СПОДЕЛЯНЕ НА РИСКА



Популярността на споразуменията за споделяне на риска (ССР), особено тези, базирани на здравни резултати, съвпадат и вероятно се дължат отчасти на значителния напредък на еднократното прилагане на генните терапии, често наричани регенеративни лекарства.

В този смисъл, споразуменията за споделяне на риска (ССР) са все по-често употребяван метод за постигане на договорености между платците и притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), включително и по отношение достъпа на пазара на иновативните генни терапии. ⁽⁷⁰⁾ ССР представляват набор от инструменти, имащи за цел да улеснят достъпа до нови терапии, като в максимална степен неутрализират несигурността за двете страни - ПРУ и платец. В среда на управление на ограничени бюджети, основно предизвикателство представлява постигането на баланс между увеличаване на ползите за пациентите, като същевременно се стимулира индустрията да изследва и разработва иновативни терапии в области на неудовлетворени нужди и осигуряване на достъпност и устойчивост на финансирането на здравеопазването. ССР имат за цел да се справят с предизвикателството за достъп, пред което са изправени системите за здравеопазване.

ССР осигуряват на **ПРУ** възможността да получат *бърз достъп* до пазара, изпреварвайки конкуренцията, а от гледна точка на **платците** ССР спомагат за *преодоляването на несигурността* по отношение на представянето на новия лекарствен продукт и неговите действителни клинични и икономически *резултати* в реални условия. ССР са добро решение, удовлетворяващо и най-важната страна – **пациентите**, тъй като те имат достъп до най-новите потенциално ефективни лечения. В този смисъл ССР представляват и една добра инвестиция в събирането на доказателства. Платците са по-благоприятно настроени към ССР, които не добавят административни разходи за тяхното управление и проследяване на резултата, а и разчитат на мониториране на процедури, които вече се осъществяват на целевата популация.⁽⁷¹⁾

11.1. ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

ССР обикновено са *строго конфиденциални*, поради наличието на външно референтно ценообразуване, което затруднява достъпа до научни публикации, от които може да се черпи информация за тяхната структура, детайли и механизми. В Централна и Източна Европа (ЦИЕ) предимно, но не само, те са и средство за постигане на *диференцирано ценообразуване*, конфиденциалността им защитава фармацевтичните компании от външното референтно ценообразуване. ССР са много повече от техника за управление на несигурността - в ЦИЕ те са и двигател за *стартирането на интегрирани регистри* в съществуващите системи за събиране на данни.⁽⁷²⁾

11.2. ЦЕЛИ НА ССР

Чрез въвеждането на ССР платците целят *осигуряване на достъп* до лечение на своите пациенти, но на *конфиденциално договорена и справедлива цена*, което неутрализира риска по отношение на:

- 1) разликите между **ефикасност** и **ефективност**;
- 2) **продължителността на лечение**, с която продуктът кандидатства пред НСЦРЛП;
- 3) **средната доза**, с която се правят изчисленията на разхода на ПРУ;
- 4) **размера на таргетната популация**.

Изброените *рискове* са непосилни да бъдат поети само от едната страна и платците имат желание да ги споделят с ПРУ.

11.3. ТРАНСФЕР НА РИСКА

Трансферът на риска може да бъде под формата на:

- ⇒ **пълно обезщетение** от едната страна;
- ⇒ **пропорционално разпределение** между страните;
- ⇒ **договорени прагове**, до които платецът да заплаща 100% и над които, до определен таван на общи разходи, рискът да е споделен в рамките на договорени пропорции.

За да се *адресират всички рискове*, които ССР носи както за едната, така и за другата страна, е редно една фармацевтична компания да си отговори на следните *въпроси* преди да стартира процеса:^(73,74)

- 1) **Какви са потенциалните ползи?** - *по-бърз и гарантиран достъп до реимбурсация, изпреварване на конкуренцията или установяване на трайни партньорски отношения* с платеща;
- 2) **Колко сме сигурни, че можем да гарантираме здравните ползи, които предоставя продуктът?** - *разбираме ли достатъчно добре добавената полза на нашия продукт, разполагаме ли с надеждни измерители на здравните ползи;*

3) Разполагаме ли с конкретните умения и способности, за да сключим, въведем в практиката и администрираме успешно подобни споразумения? - преговорите са дълги и потенциално могат да доведат до *множество разходи*, възможностите за *анализиране на RWD* не са в еднаква степен надеждни за всички диагнози и пациентски популации, *капацитетът за анализиране* на данни е различен за различните компании и външни доставчици на тази услуга са често предпочитания подход.

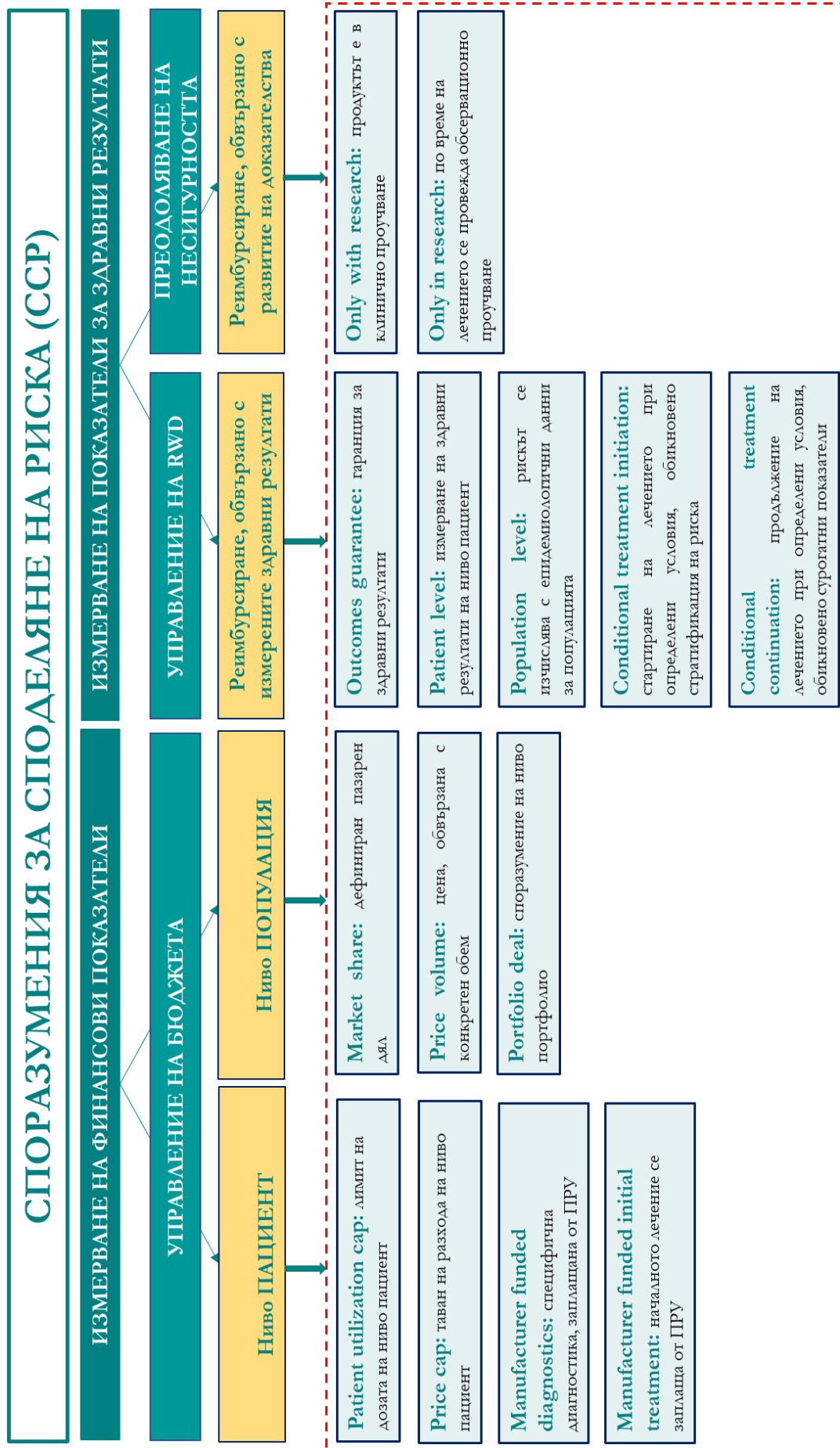
Преди да се преговаря с платците е необходимо да се подбере най-вярната *стратегия* и най-подходящият вид ССР. Кой сценарий ще бъде избран зависи от целта – дали се цели постигане на по-добри резултати по отношение на *разходната ефективност*, оптимизация на *бюджетното въздействие* или пък и двете.

11.4. ВИДОВЕ ССР

Тъй като не са публично достъпни конкретни данни от ССР, можем да обобщим видовете ССР във фигура 16. В най-общ план ССР се делят на такива, които се основават на финансови показатели, и такива, които се основават на показатели за измерване на здравните резултати на продукта.⁽⁷⁵⁾

Производителите и платците прилагат най-често ССР, които се основават на показатели за измерване на здравни резултати за генни терапии, за да отговорят на риска от високи предварителни разходи и да разпределят риска по-равномерно между заинтересованите страни, участващи в целия процес.

ФИГУРА 16. ВИДОВЕ СПОРАЗУМЕНИЯ ЗА СПОДЕЛЯНЕ НА РИСКА



ССР с измерване на финансови показатели

С този вид ССР се цели по-лесно и предвидимо управление на бюджета. Данните, които залягат в основата на споразумението, могат да бъдат на ниво пациент и на ниво популация.

На ниво пациент:

- 1) Patient Utilization Cap - ограничава броя дози на ниво пациент, над които ПРУ заплаща лечението;
- 2) Price Cap - ограничава разхода на ниво пациент, например доза за пациенти до 100 кг, над която ПРУ заплаща лечението на конкретния пациент;
- 3) Manufacturer funded diagnostics - когато специфичната диагностика, която съпътства лечението на конкретните пациенти, е за сметка на ПРУ;
- 4) Manufacturer funded initial treatment - когато началното лечение е за сметка на ПРУ.

Предимства на ССР на ниво пациент:

- ⇒ подобрен достъп до лечение;
- ⇒ предвидими разходи на ниво пациент
- ⇒ не оказват влияние върху външното референтно ценообразуване.

Бариери:

- ⇒ повишена административна тежест;
- ⇒ изискват време за обработка на данните,
- ⇒ наличие на информационни системи, които да позволяват тяхното въвеждане.

На ниво популация:

- 1) Market share - предоставяне на допълнителни работи при превишаване на предварително дефиниран пазарен дял;

2) Price-volume - ограничение на общия размер разходи за даден продукт, чрез споразумение за конкретен обем;

3) Portfolio deal - когато споразумението обхваща цялото портфолио на ПРУ, което се реимбурсира от платеща.

Предимства на ССР на популационно ниво:

- ⇒ предвидимост на бюджетния разход;
- ⇒ достъп до лечение;
- ⇒ разширяване на портфолиото от налични видове лечения;
- ⇒ ограничена административна тежест за тяхното управление.

Бариери:

- ⇒ липсва връзка между ценообразуването, реимбурсацията и клиничния смисъл от въвеждане на конкретната технология;
- ⇒ налагат финансови ограничения върху лечението на пациентите и не касаят такива, които участват в клинични изпитвания.⁽⁷⁶⁾

ССР с измерване на показатели за здравните резултати на продукта

Тези ССР включват измерване на резултати от реалния живот или такива, които продуктът демонстрира по време на епидемиологично проучване.

ССР с измерване на показатели за здравни резултати от реалния живот

Целта на този вид споразумения е да обвържат реимбурсацията на продукта с конкретни показатели за здравни резултати, които той предоставя, измерени в реалния живот - real-world data (RWD).^(77, 78)

1) Outcomes-guarantee - платещът не заплаща лечението при липса на ефект, т.е. ПРУ гарантира 100% ефекта от лечението (например

лечение на хепатит С);

2) Patient level - за всеки конкретен пациент, за който има данни, че лечението не е довело до ефект, ПРУ заплаща лечението на конкретния пациент (например, ПРУ заплаща обратно лечението за остеопороза, при пациент с фрактура на тазобедрена става);

3) Population level - в този вид споразумения рискът се изчислява с епидемиологични данни, например за смъртност при конкретна диагноза;

4) Conditional treatment initiation - когато реимбурсацията обхваща само определена пациентска популация от таргетната популация - например, високорисковите пациенти и изключва тези със среден и нисък риск;

5) Conditional treatment continuation - реимбурсацията продължава само за тези пациенти, които са постигнали конкретен междинен резултат.

Предимства:

- ⇒ осигуряват достъп до лечение;
- ⇒ клинично обоснована реимбурсация;
- ⇒ наличие на алтернативи за лечение.

Бариери:

- ⇒ по-сложно администриране;
- ⇒ настройване на информационните системи;
- ⇒ време за обработка на данни.

Въвеждането на този вид ССР е успешно, когато е добре прието от клиничните лекари и от платеща. От голямо значение е наличието на значими клинични резултати, които могат да бъдат измерени за сравнително кратко време и не на последно място да се предефинира добре наличието и достъпът до източници на информация, както и

въвличането на трета страна при обработката на данните.

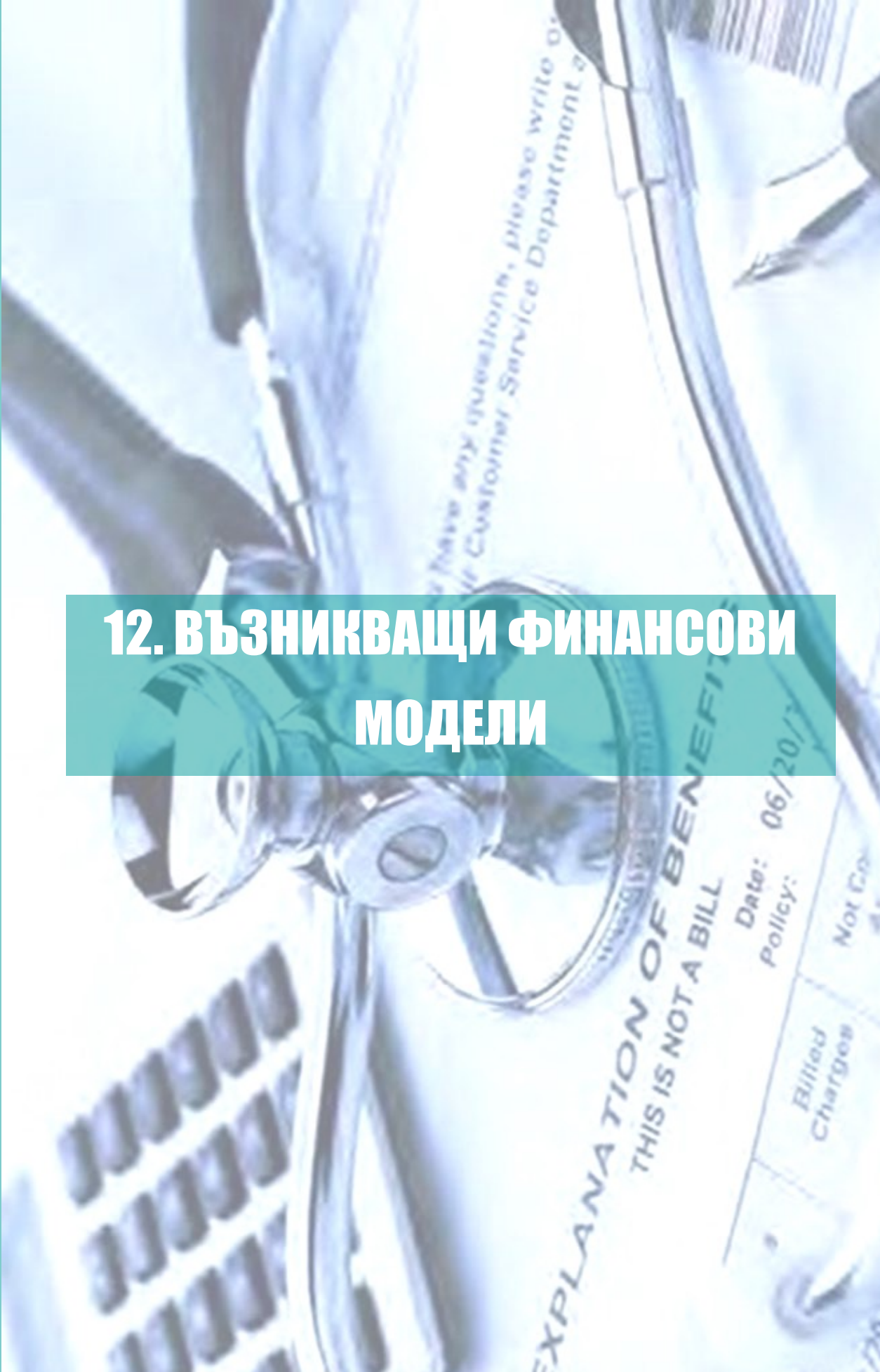
ССР с измерване на показатели за здравни резултати по време на епидемиологично проучване

Целта на този вид споразумения е да гарантират реимбурсация, само когато продуктът е в клинично проучване или по време на лечението се провежда обсервационно проучване, например - only with or in research.

Всеки един от различните видове споразумения има своите предимства и недостатъци. Изборът е въпрос на управленско решение и трябва да бъде направен внимателно само след като са разгледани всички възможни сценарии и бъде избран най-подходящият вид ССР риска за конкретния продукт, индикация, таргетна популация, наличие/липса на данни.

ИЗВОД

- ⇒ Големите авансови разходи, свързани с приложението на еднократната генна терапия, излагат Платците на много по-висок риск в сравнение с традиционните терапии. ССР, базирани на здравните резултати, могат да намалят този риск;
- ⇒ Липсата на данни за дългосрочни резултати за пациентите за генни терапии прави инвестицията в тези лекарства с висока цена рискована;
- ⇒ За да функционират правилно ССР, базирани на здравни резултати, резултатите трябва да бъдат измерими и клинично значими. Това може да изисква допълнително разработване на крайна точка за някои производители.



12. ВЪЗНИКВАЩИ ФИНАНСОВИ МОДЕЛИ

Генните терапии съчетават аспекти на медицината, клетъчната биология, науката и инженерството ⁽⁷⁹⁾ и имат потенциала да предложат съществени подобрения в терапевтичната полза. ⁽⁸⁰⁾ Основна отличителна черта на генните терапии в сравнение с конвенционалните ЛП е, че са по-сложни за изследване, разработване, производство и доставка. Тези сложности увеличават разходите, което оказва влияние върху цената, която производителите трябва да наложат, за да осигурят търговска жизнеспособност и продължителни изследвания и разработки. Въпреки че ползата на генните терапии може да бъде огромна, високата цена и несигурността около резултатите и трайността от лечението затрудняват достъпа. ⁽⁸¹⁾

Много се е променило по отношение на еволюцията в науката като цяло, но промяната в еволюцията на мисленето за това как да се заплащат и предоставят такива иновации е много малка. ⁽⁸¹⁾

Например, Zolgensma - генна терапия, използвана за лечението на СМА на Novartis, се оценява на 2.125 милиона щатски долара, което я прави най-скъпото лекарство за еднократна доза до момента. ⁽⁸³⁾ Тъй като повече генни терапии се одобряват за индикации, засягащи по-голяма популация от пациенти, разходите могат да заемат значителна част от бюджета за здравеопазване. Според прогнози приблизително 350 000 пациенти се очаква да бъдат лекувани с 30 до 60 генни иновативни продукти до 2030 г.

Всички заинтересовани страни имат опасения, касаещи достъпа и финансирането на генните терапии:

- * Пациентите се притесняват, че достъпът до животоспасяващи лекарства може да бъде непосилен за тях, предвид очакваните високи разходи;
- * Платците и доставчиците плащат високи предварителни разходи за терапии, за които все още няма достатъчно доказателства в подкрепа на прогнозираните дългосрочни

ползи по отношение на терапевтичния им ефект и за които ползата все още не може да бъде напълно характеризирана; ползи по отношение на терапевтичния им ефект и за които стойността все още не може да бъде напълно охарактеризирана;

- * Бюджетното въздействие също е от значение за платците и доставчиците, особено за терапии за лечение на голям брой пациенти;
- * Иновативните компании, които инвестират значителни ресурси в разработването, производството и въвеждането на тези терапии на фармацевтичния пазар, са загрижени, че системите за възстановяване на разходи няма да отчитат напълно ползата, която терапиите предоставят.

Всички заинтересовани страни се нуждаят от нови модели на заплащане и финансиране на генни терапии, които да са адресирани към решаването на тези ключови проблеми. Няма универсален подход, което означава, че са необходими опции и комбинации от финансови модели. Моделите на заплащане и ценообразуване, които адекватно балансират достъпа и оценяват в достатъчна степен лечебните терапии, трябва да бъдат приоритетни.

„Различните методи на плащане имат различни подходи. В крайна сметка, засиленото сътрудничество и диалогът между заинтересованите страни могат да помогнат за прилагането на модел, най-подходящ за конкретна целева група.“⁽⁸⁴⁾

- Доктор Йохан-Матиас Граф фон дер Шуленбург

По-долу са представени някои от най-използваните финансови модели за заплащане на генни терапии.

Анютетни вноски

Анютетните вноски, наричани още „амортизационни“ или „лизингови“, отговарят на повечето критерии за предпочитани модели. При тези модели плащанията се разпределят за определен период от време, като по този начин се намаляват големите предварителни разходи.

Предимствата на анютетните вноски включват:

- ⇒ възнаграждение на иновациите;
- ⇒ привеждане на разходите в съответствие с периода от време, през който обезщетенията се предоставят на пациента;
- ⇒ намаление на първоначалното бюджетно въздействие върху платеща и/или доставчика;
- ⇒ намаление на първоначалните разходи, които представляват бариера пред достъпа до пациенти.

Бариери пред тези модели включват:

- ⇒ постигането на съгласие относно размера и продължителността на плащането с купувача (доставчик, институцията, която администрира терапията, платец);
- ⇒ промяна в счетоводните правила на платеща съобразно условията за плащане;
- ⇒ в случаите на система с няколко платеща, ако пациентите сменят застрахователния си план, това може да означава, че пациентът се покрива от един застраховател, като разходите за лечение продължават да се заплащат от предходен платец;
- ⇒ потенциалното въздействие върху законоустановените отстъпки.

2) Заплащане, базирано на договорени резултати

При този модел заплащането се извършва въз основа на клинични резултати в терапевтичната практика. Този модел е подходящ, когато доказателствата/предикторите за траен ефект са очевидни в краткосрочен план (от няколко месеца до няколко години) или вече са характеризирани в клинични изпитвания. Такъв тип модели изискват въвеждане на регистри с данни, в които пациентите да участват в последващи действия след лечението (*виж раздел 9*) с цел проследяване на резултатите от лечението на ниво пациент и на ниво пациентска популация.

Предимствата на този модел е, че се елиминира рискът за заплащане при неуспех от терапията, но времето за получаване на отговор към терапията може да представлява бариера.

3) Пре-застраховане

Пре-застраховането е вид финансово споразумение, което ограничава риска от неочакван праг на цена или обем на лечение с висока цена. При липса на промени в моделите на плащане или финансиране, пре-застраховането може да се използва с предварителен, еднократен модел на плащане, за да компенсира всяко краткосрочно бюджетно въздействие за лечебни терапии с висока цена. Пре-застраховането може да се комбинира с периодичен или базиран на резултатите модел на плащане, като застрахователят поема задължението за плащане и се възползва от всички отстъпки или възстановявания, ако пациентът не получи договорения клиничен резултат от терапията.

Предимства:

- ⇒ механизмите за пре-застраховане благоприятстват ограничаването на икономическата тежест върху пациента;

- ⇒ прилагане във времеви рамки, които не биха възпрепятствали приемането на продукта;
- ⇒ доставчиците и институциите не са обезсърчени да прилагат лечебни терапии поради разходи.

Бариери:

- ⇒ възможност за увеличаване на разходите поради нов пазар;
- ⇒ по-чести и по-високи разходи за искове.

4) Обединяване на риска

Обединяването на риска е модел, който включва частно и/или държавно финансиране от няколко заинтересовани страни, които разпределят част от своите премии/бюджет за група пациенти, които отговарят на условията за лечение със съответната генна терапия. Механизмите за обединяване на риска могат да работят, когато има стабилност в здравната система, прозрачност и съгласуваност на интересите на ключовите заинтересовани страни. Обединяването на риска, фокусирано върху продуктови класове или области на болести, трябва да бъде структурирано по такъв начин, че да не поставя ненужно допълнително финансово бреме върху пациентите.

Предимства:

- ⇒ предвидимост на бюджета на платците;
- ⇒ предотвратява неблагоприятния подбор на групи пациенти;
- ⇒ може да се комбинира с други модели на заплащане (предварително с или без гаранция за връщане на парите въз основа на договорени резултати или периодично плащане с или без гаранция за изпълнение);
- ⇒ позволява автономност на платеца при вземане на решения за

покритие, като същевременно намалява финансовия риск.

5) Кредитен модел

Кредитният модел може да бъде под формата на трета страна - финансов посредник между производител и платец или доставчик. Терапиите се продават директно на третата страна (частно лице или фонд), след което условията за плащане се договарят между третата страна и платеща или доставчика. Тази опция може потенциално да работи съвместно с анюитетния модел, за да намали риска от неплащане на производителя и да се гарантира плащането, когато пациентът смени застрахователя.

6) Пациентска помощ/субсидия

Програмите за подпомагане на пациентите и субсидиите биха могли да помогнат за покриване на собствените разходи на пациентите и да намалят тежестта на разходите за пациентите и техните семейства. Адаптациите или модификациите на тези програми, когато се използват в комбинация с моделите, описани по-горе, биха могли да бъдат част от решение, което смекчава проблемите с достъпността за определени пациенти.




7) HealthCoin⁽⁸⁵⁾ - финансов модел, който преобразува нарастващите резултати, получени от лечение с терапия, в обща търгуема валута като еквиваленти за година живот. Обвързва цената на терапията с пациента през целия му живот. Този финансов модел е приложим при пазари със застрахователно покритие за здравеопазване.⁽⁸⁶⁾

8) Сключването на договори с отстъпки

Несъответствието между времето на разходите и ефекта при генните терапии е много по-голямо, отколкото при повече

конвенционални и хронични лечения. Това налага и нуждата за сключване на договори за отстъпки, които подобряват достъпа до генните терапии на пациентите в Европа.

ФИГУРА 17. Достъп до ГЕННИ И КЛЕТЪЧНИ ТЕРАПИИ В СТРАНИ В ЕС

Достъп до:	Германия	Франция	Италия	Великобритания	Испания
Генни терапии	Kymriah	Благоприятен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп	Частичен достъп
	Yescarta	Благоприятен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп	Частичен достъп
	Imlygic	Частичен достъп	Частичен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп
	Luxturna	Частичен достъп	Частичен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп
	Strimvelis	Частичен достъп	Частичен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп
Клетъчни терапии	Zalmoxis	Благоприятен достъп	Неблагоприятен достъп	Частичен достъп	Частичен достъп
	Alofisel	Благоприятен достъп	Благоприятен достъп	Частичен достъп	Частичен достъп
<p>Благоприятен достъп </p> <p>Частичен достъп </p> <p>Неблагоприятен достъп </p>					

Всеки от моделите има предимства и недостатъци, и носи предизвикателства при изпълнението. Ако са разрешени и приети множество опции, такава гъвкавост би могла да отговори на нуждите на редица заинтересовани страни и да даде възможност за избор и адаптиране на модели на плащане и финансиране към конкретното приложение. Характеристиките на продукта, нуждите на платеца, настоящите механизми за възстановяване на разходите и нуждите на иноваторите могат да варират в зависимост от конкретния случай.

Например, Харвард Пилгрим и други платци в Масачузетс си сътрудничат, за да разработят модел за анюитетно плащане, основано на резултати, за заплащане на Zolgensma. Финансирането ще включва първоначална вноска и последващи годишни плащания, чиято цена ще бъде определена въз основа на това как пациентите реагират на терапията във времето.⁽⁸⁷⁾


ИЗВОД

Всички заинтересовани страни трябва да си сътрудничат, за да определят стойността на генните терапии и да дефинират нови модели на плащане. Въпреки че инвестицията може да надвиши възвръщаемостта в краткосрочен план, дългосрочните ползи ще бъдат значителни, когато на пазара се появят повече терапии и се лекуват значителен брой пациенти.

„Трябва да мислим и работим заедно, за да предоставим на пациентите терапиите, от които се нуждаят.“ ⁽⁸⁸⁾

-Ана Идалго-Симон,

директор на отдел Иновативни терапии, ЕМА

An isometric illustration of a futuristic medical environment. A doctor in a white lab coat and teal pants stands on the left, holding a large tablet that displays a human figure with red dots. A patient in a red dress and blue heels sits on a gurney on the right. The entire scene is set on a large, light blue tablet-like surface. In the background, there are floating data panels and a human silhouette with circular markers on its torso. The overall color palette is teal, purple, and white.

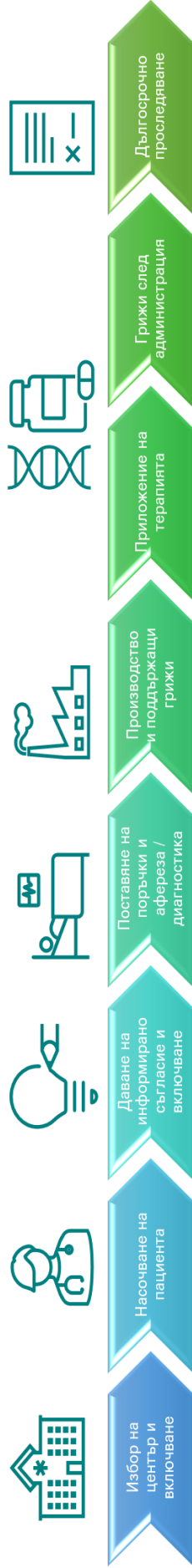
13. БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ И ПРОГНОЗИ

Продуктите за генни терапии са на път да преобразят биофармацевтичната индустрия през следващите години.⁽⁸⁹⁾ Множество инвестиции се вливат в компании с различна зрялост, вариращи от стартъпи до големи фармацевтични компании. Само през 2018 г. инвеститори са вложили над 13 милиарда щатски долара във високотехнологични терапии, включително клетъчна, генна и генно-модифицирана клетъчна терапия. Това сигнализира за нарастваща увереност и интерес към способността на терапиите да лекуват заболявания, които традиционно са били трудни или невъзможни за лечение. С повече от 900 компании в световен мащаб и над 1000 клинични изпитвания за клетъчна и / или генна терапия, които в момента се провеждат, се очаква вълна от одобрения. Прогнозите сочат, че след 2025 г. ще се одобряват от 10 до 20 нови терапии годишно, което вероятно ще се ускори с времето.^(90, 91)

Въпреки новите механизми на действие и потенциалните лечебни способности на продуктите за генни терапии, настоящият пазар не е подготвен за широкомащабно одобрение.⁽⁸⁷⁾ Както генните терапии, така и процесите и технологии, които подпомагат тяхното развитие и доставка, се развиват изключително бързо. В резултат на това компаниите трябва да се справят с редица технологични, оперативни и регулаторни предизвикателства. Традиционните бизнес и оперативни модели на компаниите не са оптимални за персонализирани продукти като генните терапии, които изискват прецизно снабдяване с материали, проследяване и доставка.

Първата стъпка в модифицирането на бизнес пространството в адаптирането на бъдещи пробиви в съвременната медицина, е чрез изграждане на нов модел – т.нар. “value chain” или верига на стойността.⁽⁸⁷⁾ Value chain е поредица от бизнес операции, при които полезността се добавя към стоките и услугите, предлагани от фирмата, за повишаване ползата за клиента. Фигура 18 предоставя схематичен преглед на стойностната верига на продуктите за генни терапии.

ФИГУРА 18. СТОЙНОСТНА ВЕРИГА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА ГЕННИ ТЕРАПИИ ⁽⁸³⁾



Допълнителен натиск налага и настоящата COVID-19 пандемия, в която се развиват и налагат генните терапии.

Генните терапии в хода на COVID-19

Докато глобалните умения и ресурси са концентрирани в разработката на ваксини и терапии за COVID-19, компаниите, които произвеждат и доставят генни терапии, са силно афектирани от глобалното икономическо разстройство, причинено от вируса. С ограниченията за движение, компаниите търсят транспортни алтернативи за време-чувствителните генни терапии.

Компанията Novartis обикновено използва пътнически самолет за транспорта на Kymriah от Европа до Съединените щати.⁽⁹²⁾ Поради забрана за пътуване между двата континента в началото на пандемията, терапията е спряна на граница и доставката е неуспешна. Впоследствие, Novartis прави изявление, че има „осигурени алтернативни опции“ на пратката, за да се избегнат закъснения, които биха могли да повлияят на лечението.⁽⁹⁰⁾ Междувременно, партньорската организация „Be The Match“ съобщава, че поддържа постоянна връзка с партньори по целия свят за достоверна информация относно условията на място и потенциалното прекъсване на веригата за доставки. За да се преодолеят ограниченията пред свободното пътуване в рамките на и между отделните държави и да се сведе до минимум прекъсването при доставката на генни терапии, бе необходимо да се поставят под въпрос множество сценарии:

- ⇒ Как може да се гарантира достъпът на куриерите до определена локация?
- ⇒ Какви мерки са необходими, ако куриерът се разболее по време на пътуване и бъде поставен под карантина?⁽⁹³⁾

Наблюдава се и забавяне в клиничните проучвания за нови генни терапии. Капацитетът за подготовка и лечение на пациенти с експериментални терапии в болнична обстановка може да бъде много по-ограничен, тъй като болничните ресурси са приоритетни за заболялите от COVID-19. Липсата на ресурси и намаленият бюджет са основни предизвикателства, особено за стартап компаниите, които са пряко зависими от достъпа до капитал, за да поддържат изследователските си усилия.⁽⁹⁴⁾

Генните терапии и ерата на изкуствения интелект

Въпреки че е революционна методология за лечение, успехът на генната терапия се дължи на прецизното насочване на терапевтичния ген към правилните клетки и правилната тъкан. В противен случай,

генната терапия може потенциално да предизвика мутации в ДНК, които да причинят по-големи здравословни проблеми за пациента. Освен правилния клетъчен подбор, експертите на генни терапии трябва да избегнат неволната активация на гена в зародишните линии, както и да направят точна оценка на естествените имунни отговори на организма към вирусните вектори, които носят генно-модифициращия ДНК товар.

Ключово решение за справяне с всички горепосочени предизвикателства е геномното секвениране - техника, която разгражда и подрежда различните компоненти на ДНК, за да се установи по-добре тяхната функция в рамките на общия генетичен код. Човешката ДНК обаче се състои от над 3 милиарда такива компонента и анализирането на толкова информация чрез традиционни статистически техники е бавно и изисква много ресурси.

Машинното обучение (ML) е една от техниките, използвани в изкуствения интелект (AI), за създаване на автоматизирано интелигентно поведение чрез обработка на статистически данни. ML предоставя възможността анализът на огромни и сложни данни да бъде постигнат по-бързо, точно и ефективно.

1) Геномно секвениране

ML ускорява анализа на секвенираните данни и ефективно прогнозира генетичните промени, свързани с определено заболяване. По този начин времето и усилията, необходими в процеса на разработване на прецизна медицина, се минимизират. Алгоритмите са проектирани въз основа на модели, идентифицирани в голям набор от данни, които се приравняват в човешки модел, за да се разбере тяхното въздействие. ⁽⁹⁵⁾

2) Редактиране на гени

Технологии като CRISPR могат да променят ДНК последователностите, с цел коригиране на генни дефекти и лечение на

заболявания. Съществуват, обаче, шансове за нецелеве ефекти, които могат да доведат до мутации по време на процеса. ML има способността да предсказва мутациите, които CRISPR може да внесе в клетката, което би довело до безопасно и ефективно лечение с CRISPR. ⁽⁹³⁾

3) Оптимизация на работния процес

ML улеснява достъпа до пациентските данни, като по този начин увеличава ефективността при управлението на работния процес. Някои заболявания или усложнения (напр. кръвоизлив) изискват незабавна диагностика, за да увеличат шансовете за успешен клиничен резултат. В такива случаи, алгоритмите за ML могат да намалят времето за разпознаване на кръвоизлива и да помогнат на невро-рентгенолозите да идентифицират фалшивите положителни резултати. ⁽⁹³⁾

4) Прогностично генетично тестване и превантивна медицина

Генетичният скрининг на новородени се превръща в стандартна практика. Също така, още по време на бременността се предоставя неинвазивен скрининг за заболявания като синдром на Даун. Способността на ML да прогнозира резултатите и рисковете, свързани с лечението на такива заболявания въз основа на наличните данни, може значително да помогне при извършването на геномния анализ на човешкото тяло. ⁽⁹³⁾

Изкуственият интелект се използва и за идентифициране на генетични мутации в тумори чрез 3D изображения. Например, технология, подлежаща на разработка, има потенциал да идентифицира тумори тип глиома, които започват в невроглиалните клетки на мозъка или гръбначния стълб, като използва мозъчни скенери на пациенти. Чрез т.нар. невронни мрежи, процесът на лечение може да се оптимизира, като лекарите няма да изискват проби от тъкани и могат да се изключат множество оперативни рискове. AI & ML осигуряват широк хоризонт от възможности за автоматизация на диагностиката. ⁽⁹⁶⁾

С ПОГЛЕД КЪМ БЪДЕЩЕТО

Тези иновативни подходи са само начални стъпки в мултифакторната промяна от общ медицински подход към персонализирана медицина (която се основава на биологията на отделния пациент) и дори към прогнозна медицина, която се базира на генерирана от AI информация за бъдещото здравословно състояние на индивида.

В близкото бъдеще, ML алгоритмите ще помогнат да се анализират специфични рискове и усложнения, като появата на единични нуклеотидни полиморфизми (SNP) и сложни фенотипи на специфично заболяване. Успехът при генните терапии би довел до по-малко болнични посещения и по-малко усложнения при критични заболявания, което от своя страна ще повиши пост-терапевтичните QALYs. ⁽⁹³⁾ ML-асистираната генна терапия има потенциала да бъде лъч надежда за пациенти с редки генетични заболявания, които не могат да бъдат излекувани с помощта на съществуващи терапии.

An isometric illustration on a light brown background. On the left, a man in a dark suit stands on a blue cylindrical pillar. He is holding a red puzzle piece. A path of white puzzle pieces leads from the top of his pillar to the top of a second, taller blue cylindrical pillar on the right. The top of this second pillar is a red and white target. The puzzle pieces on the ground cast shadows. A teal rectangular box with white text is overlaid on the path of puzzle pieces.

14. РЕЗУЛТАТИ И ПРЕПОРЪКИ

Системата на здравеопазване в България има своята чувствителност за важността и революционността на генните терапия за живота на пациентите.

В този смисъл възможности за заплащане на генни терапии има, особено за такива, които са предназначени за лечение на деца. Финансовите ограничения на системата и на публичния ресурс не следва да се приемат като неопределима бариера за навлизането на иновативни терапии. Пречки за навлизането в България на генните терапии са по-скоро сложните изисквания за транспорт на продуктите, необходимостта от изключително прецизно мониториране на съхранението/приготвянето на продуктите преди тяхното приложение, както и наличието на подготвени специалисти/специалисти с практически опит за осъществяване на съответните приложения върху пациенти.

За всяка конкретна технология следва да бъде съставен ранен план за възможности за позициониране и преминаване на оценка в България, както и за евентуално необходими нормативни промени и/или за установените инфраструктурни/кадрови дефицити на системата, които от своя страна биха били пречка за въвеждането на дадена генна терапия.

Като имаме предвид, че процесът на ОЗТ в България отнема административно време (съгласно Нормативните изисквания, разгледани и представени в настоящия анализ), е изключително важно и необходимо целият процес да бъде планиран много по-рано от самото стартиране за процедурата на ОЗТ и внасяне на анализ. Предварително трябва да бъде изготвена стратегия, съобразена с локалната среда и локалните нормативни изисквания. Задължително е да има участие в целия този процес на КОЛ в конкретната област, за която кандидатства лекарственият продукт, както и да бъде направен предварителен анализ на възможните проблемни места в целия процес и ясна представа с план за действие как могат да бъдат избегнати / разрешени те.

Едно, обаче, е сигурно - за справяне с несигурността и трудния достъп до генните терапии ще бъде необходимо:

1. Преразглеждане и адаптация на методологичните критерии за провеждане на ОЗТ, като дори считаната за една от най-консервативни агенции за оценка на здравни технологии в световен мащаб – NICE, предприема крачка в тази посока и започва преразглеждане на методологиите, които използва и въвеждане на реформи.
2. Важно е, когато се разглежда бюджетното въздействие при оценка на ползите от генните терапии и при взимане на решенията, да се подходи внимателно при избора на времеви хоризонт. Обикновено платците разглеждат 1-5 годишни хоризонти, но това няма да отрази истинското бюджетно въздействие на много от тези терапии, при които се очаква да бъдат реализирани значителни дългосрочни спестявания през целия живот на пациента. За точен анализ на бюджетното въздействие (АБВ), платците ще трябва да вземат предвид тези дългосрочни ползи, както и да се разгледат всички налични доказателства.
3. Необходима е точно дефинирана диагноза, поставена въз основа на геномно-базирана стратегия за тестване, предоставяща информация за специфичната генетична мутация, която да предшества лечението с цел точна идентификация на популацията от пациенти, които ще се възползват от *in vivo* генна терапия. Стратегиите за идентифициране на причините за генетични мутации се подобряват след развитието на технологиите за секвениране от ново поколение (NGS). Тези NGS технологии стимулират клиничното приложение на геномни диагностични тестове.
4. Необходимо е да се разберат принципите, предимствата и ограниченията на биоинформационните инструменти, така че да се създадат подходящи методики, способни да генерират надеждни аналитични резултати, както и да се създаде надеждна база данни

- с референтни ДНК/РНК проби.
5. Голямото натрупване на данни повдига и някои етични въпроси, което изисква нови етични стандарти и политики. Специален акцент трябва да се постави върху поверителността, информираното съгласие, безопасността, достойнството, правата, благосъстоянието и конфиденциалността на пациентите.
 6. Гарантиране, че производителите ще използват възможно най-добър дизайн на проучванията (включително адаптивни и гъвкави дизайни, както и кросовърни проучвания);
 7. Въвеждане на методи за статистически анализ, които вероятно ще увеличат полезната стойност на доказателствата;
 8. Провеждане на дискусии дали сурогатните крайни точки са достатъчни при вземане на решения и как сурогатните крайни точки могат да бъдат най-добре валидирани и оценени;
 9. Подходящ избор на сравнителна алтернатива и разбиране на настоящите стандарти на грижа;
 10. Разглеждане на периоди за проследяване на пациентите и събиране и анализ на доказателствата за ефективност и безопасност след пускането на пазара (събиране на данни от реалната клинична практика, RWD и RWE).
 11. Предвид ограничения брой пациенти, които са имали достъп до генна терапия към настоящия момент, остават много неизвестни по отношение на дългосрочните ефекти от приложението на тези здравни технологии. LTFU наблюденията не само помагат на инвеститорите и изследователите да разберат и намалят риска от нежелани събития със забавено проявление, но също така разширяват знанията относно резултатите, като предоставят ценна информация за това как може да се подобрят дългосрочните безопасност и ефикасност на продуктите за генна терапия.

12. Големите авансови разходи, свързани с приложението на еднократната генна терапия, излагат платците на много по-висок риск в сравнение с традиционните терапии. ССР, базирани на здравните резултати, могат да намалят този риск. За да функционират правилно, резултатите трябва да бъдат измерими и клинично значими. Това може да изисква допълнително разработване на крайна точка за някои производители.
13. Всички заинтересовани страни трябва да си сътрудничат, за да определят стойността на генните терапии и да дефинират нови модели на плащане. Въпреки че инвестицията може да надвиши възвръщаемостта в краткосрочен план, дългосрочните ползи ще бъдат значителни, когато на пазара се появят повече терапии и се лекуват значителен брой пациенти.


В България има известен опит с оценката на генни терапии. Коригирането на ОЗТ методологиите с цел отразяване сложното лечение и всички свързани дейности, трябва да се надгражда на база съществуващите опит и практики.






РЕФЕРЕНЦИИ

1. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products; Guidance for Industry, January 2020
2. Reproduced from Shim G, Kim D, Park GT, Jin H, Suh SK, Oh YK. Therapeutic gene editing: delivery and regulatory perspectives.
3. MIT NEWDIGS Initiative. Existing gene therapy pipeline likely to yield dozens of approved products within five years 2017F211.v011. MIT NEWDIGS Research Brief 2017F211.v011. 2017. https://newdigs.mit.edu/sites/default/files/FoCUS_Research_Brief_2017F211v011.pdf, 2018.
4. Доклад на Национален съвет по цени и реимбурсация на лекарствените продукти за извършена оценка на здравните технологии за лекарствения продукт Spinraza (nusinersen), https://www.ncpr.bg/images/rezume_na_dokladi/2020/29.05.2020/Resume_Spinraza_29.05.2020.pdf
5. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science* (80-). 2018;359(6372):eaan4672. doi:10.1126/science.aan4672
6. Carvalho M, Martins AP, Sepodes B. Hurdles in gene therapy regulatory approval: a retrospective analysis of European Marketing Authorization Applications. *Drug Discov Today*. 2019;24(3):823-828. doi:10.1016/j.drudis.2018.12.007
7. Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Regulatory and Scientific Advancements in Gene Therapy: State-of-the-Art of Clinical Applications and of the Supporting European Regulatory Framework. *Front Med*. 2017;4. doi:10.3389/fmed.2017.00182
8. Touchot N, Flume M. Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe. *Genes* (Basel). 2017;8(2):78. doi:10.3390/genes8020078
9. EMA. GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. *Comm Med Prod Hum USE*. 2009.
10. Институт по редки болести. Метахроматична левкодистрофия. 2012.
11. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Libmeldy (автоложна, обогатена с CD34+ клетки популация, която съдържа хемопоетични стволови и прогениторни клетки, трансдуцирани ex vivo чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза A). Eur Med Agency. 2020.
12. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Zolgensma (onasemnogene aberarvovec). Eur Med Agency. 2020.
13. EMA. Кратка характеристика на лекарствения продукт Zolgensma (onasemnogene aberarvovec). Eur Med Agency. 2020
14. НСЦРЛП. "Фармако-терапевтично ръководство за лечение на имуномедиирани заболявания", прието с НАРЕДБА № 17 от 5 декември 2019г. на заседание на НСЦРЛП. Притурка към "Държавен вестник", брой 99 от 17.12.2019г. Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти. 2019.
15. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Strimvelis (автоложна, обогатена с CD34+ клетки фракция, която съдържа CD34+ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA κДНК последователност). Eur Med Agency. 2016.
16. Доц. д-р Е. Мермеклиева Д м. "Наследствени ретинални дистрофии." Издателство "Изток-запад." 2020.
17. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Luxturna (voretigene neparvovec). Eur Med Agency. 2018.
18. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Zynteglo (автоложни CD34+ клетки, кодиращи гена на βA-T87Q-глобин). Eur Med Agency. 2019.
19. EMA. Кратка характеристика на лекарствения продукт Imlygic (talimogene laherparepvec). Eur Med Agency. 2020.
20. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Kymriah (tisagenlecleucel). Eur Med Agency. 2018.
21. EMA. Общ преглед на лекарствения продукт Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Eur Med Agency. 2020.
22. EMA. First CAR-T cell medicine for mantle cell lymphoma. Eur Med Agency. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-car-t-cell-medicine-mantle-cell-lymphoma>.
23. EMA. GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. *Comm Med Prod Hum USE*. 2009.

- 
24. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Heal Policy*. 2016;4(1):31036. doi:10.3402/jmahp.v4.31036
25. Dias, M.; Joo, K.; Kemp, J.; Fialho, S.; da Silva Cunha, A.; Woo, S.; Kwon, Y. Molecular Genetics and Emerging Therapies for Retinitis Pigmentosa: Basic Research and Clinical Perspectives. *Prog. Retin. Eye Res*. 2018, 63, 107–131.
26. O’Sullivan, J.; Mullaney, B.; Bhaskar, S.; Dickerson, J.; Hall, G.; O’Grady, A.; Webster, A.; Ramsden, S.; Black, G. A Paradigm Shift in the Delivery of Services for Diagnosis of Inherited Retinal Disease. *J. Med. Genet*. 2012, 49, 322–326.
27. Payne, K.; Gavan, S.; Wright, S.; Thompson, A. Cost-effectiveness Analyses of Genetic and Genomic Diagnostic Tests. *Nat. Rev. Genet*. 2018, 19, 235–246
28. UK Genetic Testing Network. Retinal Degeneration Disorders 105 Gene Panel: Postnatal Diagnosis Routine by Sequencing of the Entire Coding Region of Gene (s) at Manchester RGC in 112 Days. Available online: <https://ukgtn.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/details/3834/> (accessed on 19 February 2019)
29. Gavan SP, Lu CY, Payne K. Assessing the Joint Value of Genomic-Based Diagnostic Tests and Gene Therapies. *J Pers Med*. 2019;9(2):28. Published 2019 May 21. doi:10.3390/jpm9020028
30. Xuan et al. Page 13 *Cancer Lett*. Author manuscript; available in PMC 2017 December 21. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript
31. Kochański, A., & Demkow, U. (2016). Next Generation Sequencing—Ethical and Social Issues. *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*, 301–307. doi:10.1016/b978-0-12-801739-5.00017-9
32. Закон за лекарствните продукти в хуманната медицина
33. Наредба 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствните продукти в хуманната медицина
34. Наредба № 2 от 27 март 2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето и за реда и условията за тяхното одобряване, ползване и заплащане
35. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти
36. Закона за лечебните заведения
37. ЗЗО
38. Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от НЗОК на ЛП, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и прилагане на механизми, гарантиращи предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК
39. Наредба № 7 от 6 ноември 2015 г. за критериите за определяне на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща напълно или частично лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели
40. Решение № РД-НС-04-12 от 10 февруари 2016 г. за утвърждаване на списък на заболяванията, за чието домашно лечение на територията на страната НЗОК заплаща напълно или частично лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели
41. Правила за работа на Комисията по разглеждане на предложения за включване за заплащане от НЗОК на нови медицински дейности и групи медицински изделия извън цената на клиничните пътеки, амбулаторни и клинични процедури, както и на групи медицински изделия в извънболничната медицинска помощ, РД-16-55/13.08.2020
42. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, в сила от 30.04.2013 г., Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г. и обновена за последно на 6 март, 2020г
43. Bubela T, McCabe C, Archibald P et al. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen. Med*. 10 (7), 897–911 (2015); Hettle R, Corbett M, Hinde S et al. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. CRD/CHE University of York, York, UK (2016)
44. van Schothorst M, Weeda J, Schiffers K et al. Study on the regulation of advanced therapies in selected jurisdictions. European Commission (2014).

- 
45. Abou-El-Enein M, Bsanhoury A, Reinke P. Overcoming challenges facing advanced therapies in the EU market. *Cell Stem Cell* 19, 292–297 (2016).
46. Safety and efficacy of FURESTEM-AD Inj. In patients with moderately subacute and chronic atopic dermatitis (AD), 2013 (NCT01927705)
47. Genetically modified mesenchymal stem cell therapeutic against head and neck cancer, 2014 (NCT02079324).
48. Trial of autologous mesenchymal stem cells in patients with multiple system atrophy, 2009 (NCT00911365)
49. Safety and efficacy study using gene therapy for critical limb ischemia, 2010 (NCT01064440)
50. Werner M (2017) Panel discussion at CAR-T Approval: What's Next?, October 24, 2017, Webinar Institute for Clinical and Economic Review (2017)
51. Gene Therapy: Understanding the science, assessing the evidence, and paying for value. Available from: <https://icer-review.org/wp-uploads/2017/03/ICER-Gene-Therapy-White-Paper-030317.pdf> [Accessed June 15, 2018].
52. Abou-El-Enein M, Bauer G, Medcalf N, Volk H, Reinke P. Putting a price tag on novel autologous cellular therapies. *Cytotherapy* 18, 1056–1061 (2016).
53. Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res.* 2018 Jan;7(1):15-28. doi: 10.2217/cer-2017-0068. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144165.
54. Bailey, A., Arcidiacono, J., Benton, K., Taraporewala, Z., Winitsky, S., 2015. United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell therapies. In *Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective*. Worcester, USA and Heidelberg, Germany: American Society of Gene & Cell Therapy.
55. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):36-39. doi:10.1002/cpt.1426
56. Collier S. Monitoring safety in a phase III real-world effectiveness trial: use of novel methodology in the Salford Lung Study. *Pharmacoepidemiology.* 2017.
57. Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development.; 2019. doi:10.17226/25352
58. Pharma Boardroom - Niklas Hedberg. <https://pharmaboardroom.com/interviews/niklas-hedberg-chair-of-the-executive-board-eunetha-chief-pharmacist-tlv-sweden/>.
59. RWE: Unlocking the Full Potential of Cell & Gene. <https://pharmaboardroom.com/articles/rwe-unlocking-the-full-potential-of-cell-gene/>.
60. Cancer Drugs Fund - Managed Access Agreement. <https://heatinformatics.com/posts/cancer-drugs-fund-managed-access-agreement>.
61. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016. doi:10.1136/bmj.i4919
62. Klungel OH, Kurz X, de Groot MCH, et al. Multi-centre, multi-database studies with common protocols: Lessons learnt from the IMI PROTECT project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016. doi:10.1002/pds.3968
63. Wang S V., Schneeweiss S, Berger ML, et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Value Heal.* 2017. doi:10.1016/j.jval.2017.08.3018
64. FDA/CBER. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Draft Guidance for Industry. FDA Guid Doc. 2020.
65. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007; Guideline on clinical follow-up gene therapy. 2009;(October):1-12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/11/WC500013424.pdf.
66. European Commission. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2019;53(9):1689-1699.
67. Exploring Novel Clinical Trial Designs for Gene-Based Therapies.; 2020. doi:10.17226/25712
68. ProPharma Group. A Guide to Understanding Long Term Follow-Up for Gene Therapy Clinical Trials. 2020
69. Premier Research. Long-Term Follow-Up in Gene Therapy Trials: Ensuring Patient Engagement & Regulatory Compliance. 2020.
70. С. Джамбазов, Г. Славчев, А. Алексиев, Ж. Колев, Т. Веков. ДОГОВОРЯНЕ ЧРЕЗ СПОРАЗУМЕНИЯ

71. Т. Веков, П. Салчев, Сл. Джамбазов, Пл. Димитров, ДОБРИ ПРАКТИКИ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ, ВТОРО ИЗДАНИЕ, 2019 г.
72. А. Дачева, С. Джамбазов, Г. Славчев, Т. Веков, Ж. Колев. ВИДОВЕ СПОРАЗУМЕНИЯ ЗА СПОДЕЛЯНЕ НА РИСКА –ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ, ПРИЛОЖЕНИЕ В ЦЕНТРАЛНА И ИЗТОЧНА ЕВРОПА, сп. Обща медицина, том XXII, бр. 2, 2020г., стр. 72-76
73. Carlson, JJ, LP Garrison, SD Sullivan. PAYING FOR OUTCOMES: INNOVATIVE COVERAGE AND REIMBURSEMENT SCHEMES FOR PHARMACEUTICALS. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15(8):683-687.
74. Carlson, JJ, SD Sullivan, LP Garrison, PJ Neumann, DL Veenstra. LINKING PAYMENT TO HEALTH OUTCOMES: A TAXONOMY AND EXAMINATION OF PERFORMANCE-BASED REIMBURSEMENT SCHEMES BETWEEN HEALTHCARE PAYERS AND MANUFACTURERS. *Health Policy*, 2010, 96 (3):179-190.
75. Garattini, L, A Curto, K van de Vooren. ITALIAN RISK-SHARING AGREEMENTS ON DRUGS: ARE THEY WORTHWHILE? *Eur J Health Econ*, 2015, 16 (1):1-3
76. И. Гетов, Т. Христова, Х. Лебанова, Е. Григоров. Изследване на задълженията, определени в споразумения между страни, участващи в клинични изпитвания на лекарствени продукти в България, *Medicinski Glasnik*, 2012, 9 (2): 383-387.
77. Kalo, K, L Annemans, LP Garrison. Differential pricing of new pharmaceuticals in lower income European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2013, 13(6):735-741.
78. Garrison, LP et al. Performance-based risk-sharing agreements - good practices for design, implementation, and evaluation. *Value in Health*, 2013, 16(5):703-719.
79. House of Lords - Science and Technology Committee. First Report - Regenerative medicine. 2013. [cited 2017 Apr 26].
80. House of Commons - Science and Technology Committee. Regenerative medicine - Fifteenth Report of Session 2016-17. 2017. [cited 2017 Mar 7]. Available from: <https://www.publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmsctech/275/275.pdf>. Slocomb et al. New Payment and Financing Models For Curative Regenerative Medicines. *Pharma Intelligence*, July/August 2017
81. Ulrich Neumann. Can we afford to pay for future cures? <https://www.reutersevents.com/pharma/access-and-evidence/can-we-afford-pay-future-cures>
82. Rob Stein, "At \$2.1 million, new gene therapy is the most expensive drug ever," *NPR*, May 24, 2019.ж
83. A. Gandhi et V. Pontinha. Is Europe Ready to Value and Reimburse the Next Medical Frontier?, *ISPOR Conferences, ISPOR Europe 2020*
84. Lola Butcher, "Paying for high-cost drugs like you'd pay a mortgage—and with strings attached," *Managed Care*, July 15, 2019.
85. *Pharma Intelligence* (2016) *Gene Therapy: A Paradigm Shift in Medicine*
86. А. Дачева, С.Джамбазов, Т. Веков. ПРЕГЛЕД НА ВИДОВЕ ИНОВАТИВНИ МОДЕЛИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЗАПЛАЩАНЕ НА ГЕННИ ТЕРАПИИ, В СВЕТОВЕН МАЩАБ – ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ОГРАНИЧЕНИЯ. Одобрена за публикуване в сп. БСОЗ, кн.1/2021
87. Н. Mooraj et al. Cell and gene therapies: Delivering scientific innovation requires operating model innovation. *Deloitte Insights*
88. Interview of Ana Hidalgo-Simon – Head of Advanced Therapies, *European Medicines Agency*
89. Yang T, Shah S, Chang C. The future of biopharma. *Reimagining traditional business models in 2040*.2020.
90. FDA. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Peter Marks, M.D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies.
91. Deloitte. Cell and gene therapies: Delivering scientific innovation requires operating model innovation. Online. 2020:1-24. https://www2.deloitte.com/content/dam/insights/us/articles/6642-cell-and-gene-therapies/DI_Cell-and-gene-therapies.pdf%0Ahttps://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/life-sciences/operating-models-for-gene-cell-therapy-manufacturing-process.html.
92. Palmer E. Novartis sidesteps Europe travel ban to provide CAR-T drug Kymriah to patients. *FiercePharma*. 2020.
93. Be the Match BioTherapies. Navigating a time-sensitive cell therapy supply chain during the coronavirus outbreak. 2020.
94. Feuerstein A. As Covid-19 spreads, disruptions to clinical trial and drug development accelerate. 2020.
95. TCS. AI & Machine Learning Help Make Gene Therapy A Reality. 2020.
96. Analytics S. Role of artificial intelligence & machine learning in Genomics. 2020. Role of artificial intelligence & machine learning in Genomics.

КОНТАКТИ

W: www.hta.bg

E: info@hta.bg

АДРЕС

България, гр.

София, 1404

бул. България

109,

Бизнес сграда

Вертиго,

ет. 12



*„THE ERA OF PERSONALIZED MEDICINE –
MEDICINE THAT MATCHES TREATMENT TO DNA –
HAS BEGUN.“*

- YUVAL NOAH HARARI