

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

### МЕЖДУНАРОДЕН ОПИТ В ДОСТЪПА ДО ПАЗАРА, ОЦЕНКАТА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ И МОДЕЛИТЕ ЗА РЕИМБУРСИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА МОДЕРНА ТЕРАПИЯ

*Евгени Григоров<sup>1</sup>, Стамен Банковски<sup>1,3</sup>, Светлин Георгиев<sup>2</sup>, Петко Салчев<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Медицински университет – София

<sup>3</sup>Национален център по обществено здраве и анализи – София

### INTERNATIONAL EXPERIENCE IN MARKET ACCESS, HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND REIMBURSEMENT MODELS FOR ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

*Evgeni Grigorov<sup>1</sup>, Stamen Bankovski<sup>1,3</sup>, Svetlin Georgiev<sup>2</sup>, Petko Salchev<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Medical University of Varna

<sup>2</sup>Medical University of Sofia

<sup>3</sup>National Center of Public Health and Analyses, Sofia

#### РЕЗЮМЕ

Статията разглежда международния опит по отношение на достъпа до пазара, оценката на здравни технологии (Health Technology Assessment - HTA) и моделите за реимбурсиране на лекарствени продукти за модерна терапия (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP). Тази разнородна група терапии, включващи генни, клетъчни и тъканно-инженерни продукти, които представляват едни от най-иновативните лекарства, но същевременно поставят значителни предизвикателства пред регулаторните, здравно-икономическите и финансовите системи.

Достъпът до ATMP се формира от взаимодействието между три основни системи: регулаторното разрешаване за употреба, оценката на здравните технологии и механизмите за заплащане или реимбурсиране. Особеностите на тези терапии - висока клинична стойност, но често ограничена доказателствена база, малък брой пациенти в клиничните изпитвания и използване на сурогатни крайни точки, усложняват процеса на оценка. Освен това цената на терапията е много висока и разходът обикновено е концентриран в кратък период, тъй като често става въпрос за еднократно лечение.

В статията се анализират различни регулаторни механизми, насочени към ускоряване на достъпа до иновативни терапии при сериозни заболявания и неудовлетворена медицинска нужда. Сред тях са ускорени процедури за оценка, условни разрешения за употреба, програми за ранен достъп и специални регулаторни статутни, които подпомагат разработването на нови терапии. Тези инструменти позволяват по-ранен достъп на пациентите до лечение, като същевременно се изисква допълнително генериране на клинични данни след разрешаването на продукта.

Специално внимание е отделено на практиките в Европейския съюз, където Европейската агенция по лекарствата използва механизми като ускорено оценяване и условно разрешение за употреба. Въпреки съкращаването на времето до регулаторно решение достъпът до терапията остава силно зависим от последващите национални решения за цена, реимбурсиране и организационни изисквания за прилагане.

В заключение се подчертава, че успешното въвеждане на ATMP изисква координиран подход между регулатори, ОЗТ органи и платци, както и разработване на нови модели за заплащане и управление на несигурността, които да гарантират устойчив достъп на пациентите до тези високотехнологични терапии.

**Ключови думи:** достъп до пазара, ОЗТ, модели, реимбурсация, лекарства, модерна терапия

## ABSTRACT

*The article reviews international experience in market access, health technology assessment (HTA), and reimbursement models for advanced therapy medicinal products (ATMPs). This diverse group of therapies, including gene, cell, and tissue-engineering products, represents some of the most innovative medicines, but at the same time poses significant challenges to regulatory, health economic, and financial systems.*

*Access to ATMPs is shaped by the interaction between three main systems: regulatory approval, health technology assessment, and payment or reimbursement mechanisms. The specificities of these therapies – high clinical value but often limited evidence base, small number of patients in clinical trials, and use of surrogate endpoints – complicate the evaluation process. In addition, the cost of the therapies is very high and the expenditure is usually concentrated in a short period, as it is often a single treatment.*

*The article analyzes various regulatory mechanisms aimed at accelerating access to innovative therapies for serious diseases and unmet medical needs. These include accelerated assessment procedures, conditional use authorisations, early access programmes, and special regulatory statuses that support the development of new therapies. These tools allow earlier patient access to treatment, while requiring additional clinical data generation after the product is authorised.*

*Special attention is paid to practices in the European Union, where the European Medicines Agency uses mechanisms such as accelerated assessment and conditional marketing authorisation. Despite the reduction in the time to regulatory decision, access to therapies remains highly dependent on subsequent national decisions on pricing, reimbursement, and organisational requirements for implementation.*

*In conclusion, it is highlighted that the successful implementation of ATMPs requires a coordinated approach between regulators, HTA authorities, and payers, as well as the development of new payment models and uncertainty management that ensure sustainable patient access to these high-tech therapies.*

**Keywords:** market access, HTA, models, reimbursement, medicines, advanced therapy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Глобалната картина на достъпа до АТМР се формира от взаимодействието между три системи - регулаторно разрешаване за употреба, оценка на здравни технологии и механизми за заплащане/реимбурсиране (1). При АТМР това взаимодействие е особено чувствително, защото клиничната стойност често е висока, но доказателствената база нерядко е ограничена (малки кохорти пациенти, единични рамена при клинично изпитване, сурогатни крайни точки), а разходът е концентриран във времето (еднократно/краткосрочно приложение) (2),(3). Поради това редица юрисдикции развиват ускорени и адаптивни регулаторни инструменти, които целят по-ранен пациентски достъп при сериозни заболявания и неудовлетворена медицинска нужда, паралелно със задължения за допълнително генериране на данни и по-тясна координация с ОЗТ органи и платци (4,5).

Цел на статията е да анализира международния опит в достъпа до пазара, оценката на здравните технологии и моделите за реимбурсиране на лекарствени продукти за модерна терапия

## МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящото изследване е проведено чрез качествено аналитичен подход, базиран на систематизиран литературен преглед и сравнителен анализ на научни публикации, нормативни документи и официални източници, свързани с достъпа до пазара,

оценката на здравни технологии и механизмите за реимбурсиране на лекарствени продукти за модерна терапия (Advanced Therapy Medicinal Products - АТМР).

В рамките на проучването е извършен преглед на научната литература, включващ публикации в международни рецензирани списания, доклади на международни организации, както и официални документи на европейски и национални регулаторни институции. Анализирани са регулаторните процедури за разрешаване за употреба, механизмите за ускорен достъп до иновативни терапии и съществуващите модели за оценка на здравните технологии и реимбурсиране.

Методологичният подход включва описателен и сравнителен анализ на различните регулаторни и здравно-икономически инструменти, използвани за въвеждането на АТМР в здравните системи. Разгледани са ключови механизми за ускорен достъп до иновативни терапии като условно разрешение за употреба, ускорено оценяване и други регулаторни инициативи, прилагани в рамките на Европейския съюз.

В допълнение е проведен анализ на политиките и практиките, прилагани в различни държави, с цел идентифициране на основните предизвикателства и добри практики при оценката и финансирането на тези терапии. Особено внимание е отделено на взаимодействието между регулаторните органи, инсти-

туциите, извършващи оценка на здравните технологии, и платците в здравната система.

## РЕЗУЛТАТИ

Регулаторни подходи и ускорени процедури (accelerated/conditional approvals)

Ускорените регулаторни подходи могат да се групират в четири функционални категории:

1. процедурно ускоряване на оценката (намалени срокове за преглед);
2. условни/ускорени разрешения при непълна доказателствена база, но положителен баланс полза-риск;
3. ранен достъп преди разрешение (национални схеми за early access);
4. ранна научна подкрепа и присъждане на регулаторни статuti, които насочват разработването към доказателства, приемливи за регулатор и ОЗТ.

В практиката инструментите често се комбинират и формират пътя от ранното развитие до реимбурсиране.

### *Европейски съюз - ускорено оценяване и условно разрешение за употреба*

Ускорено оценяване (accelerated assessment - AA) в ЕС е процедурен инструмент на ЕМА, който намалява времето за оценка на заявлението за разрешение за употреба по централизирана процедура. Стандартният срок за оценка може да бъде до 210 дни (без clock stops), а при предоставена достатъчна обосновка Комитетът за лекарствени продукти в човешката медицина (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) може да го намали до 150 дни. Допускането до ускорено оценяване изисква продуктът да е от значим интерес за общественото здраве и да представлява терапевтична иновация (6).

От гледна точка на достъпа това съкращава времето до регулаторно решение, но не елиминира необходимостта от ОЗТ и национални решения за цена и реимбурсиране - особено важен аспект при АТМР, където след разрешение често следват сложни преговори за договори и организация на центровете.

Условно разрешение за употреба (conditional marketing authorisation, CMA) е адаптивен регулаторен инструмент в ЕС, който позволява издаване на разрешение при непълни данни, когато ползата от незабавната наличност за пациентите надвишава риска от оставаща несигурност и са изпълнени едновременно няколко критерия - положителен баланс полза-риск, вероятност заявителят да предостави пълни данни след разрешението, наличие на неудовлетворена медицинска нужда и превес на обществената полза от ранния достъп (7). CMA е

валидно за 1 година и подлежи на ежегодно подновяване, като притежателят има правно обвързващи задължения за допълнителни проучвания или събиране на данни в определени срокове. При изпълнение на задълженията CMA може да бъде конвертирано в стандартно разрешение (7).

Ключов елемент, релевантен за ОЗТ, е, че ЕМА изрично насърчава ранно обсъждане и участие на ОЗТ структури - включително чрез паралелни консултации, което цели по-добро съгласуване на доказателствените изисквания и по-малък риск от регулаторно одобрение без реимбурсиране (7). Практически CMA често се комбинира с ускорено оценяване, а в условия на общественоздравни извънредни ситуации може да се комбинира и с rolling review на данни по време на разработването (7).

PRIME (priority medicines) е схема на ЕМА за ранна засилена подкрепа за лекарства, насочени към неудовлетворена медицинска нужда, базирана на ранна интеракция и оптимизиране на развойната програма с цел ускоряване на последващата оценка и достигане до пациентите (8). В контекста на ускорените процедури PRIME функционира като подготвителна рамка - позволява по-рано да се изясни потенциалната пригодност за ускорено оценяване и да се намали рискът от доказателствени пропуски, които по-късно затрудняват ОЗТ и преговорите за реимбурсиране (6,8,9).

### *САЩ - ускорено одобрение и ускорени програми, специфични за клетъчни и генни терапии*

В САЩ ускорено одобрение (accelerated approval, FDA-AA) е регулаторна пътека, която позволява по-ранно одобрение на терапии за сериозни състояния при неудовлетворена медицинска нужда въз основа на сурогатна крайна точка, която се счита за предиктор на клинична полза. FDA дефинира сурогатната крайна точка като лабораторен показател, образно изследване, физикален белег или друг измерител, която предполага клинична полза, но не е сама по себе си клинична полза. Употребата ѝ може съществено да съкрати времето до одобрение (10).

Този модел по същество прехвърля част от доказателствената тежест след одобрението чрез потвърдителни изследвания и последваща регулаторна оценка, което е концептуално близко до CMA в ЕС по отношение на управлението на несигурността, но се реализира с различна правна и институционална архитектура.

FDA поддържа и набор от ускорени програми (expedited programs) - например ускорен достъп (Fast Track, FT), иновативна/пробивна терапия (Breakthrough Therapy, BT) и приоритетен преглед

(Priority Review, PR), които имат за цел да ускорят разработването и/или оценката на лекарства за сериозни заболявания (11,12). За АТМР особено значение има иновативната терапия в регенеративната медицина (regenerative medicine advanced therapy, RMAT), въведена с 21st Century Cures Act. RMAT, е обозначение, което се предоставя, когато продуктът е регенеративна терапия (вкл. клетъчна терапия, тъканно инженерство, човешки клетъчни/тъканни продукти или комбинирани продукти), предназначен да лекува/модифицира/излекува сериозно или животозастрашаващо заболяване и има предварителни клинични данни за потенциал да адресира неудовлетворена медицинска нужда (13). FDA публикува специализирани насоки за ускорено развитие и преглед на регенеративни терапии, включително използването на ускорено одобрение в този контекст (12).

За ОЗТ и финансирането това има два системни ефекта. Първо, ускорените регулаторни механизми увеличават вероятността терапии да достигат до пазара с остатъчна несигурност, което засилва нуждата от споразумения за споделяне на риска и резултати от реалната практика (real-world evidence, RWE). Второ, ранните обозначения (като RMAT) стимулират по-ранно планиране на доказателства и производствени данни, което може да подпомогне платците при договаряне на модели, обвързани с резултати, ако има институционален капацитет за измерване на резултатите и проследяване.

#### **Япония - условно и времево ограничено одобрение за регенеративни медицински продукти**

Япония развива специфична рамка за регенеративни медицински продукти в рамките на PMD Act, включително условно и времево ограничено одобрение (conditional and time-limited approval, CTLA). PMDA публикува актуални насоки и официални уведомления за CTLA и планове за последваща оценка на ефикасността, включително обновени документи през 2024–2025 г. (14).

Концептуално CTLA цели по-ранна практическа употреба при приемлива вероятност за клинична полза, при едновременно изискване за постмаркетингови данни и последваща оценка - подход, който е структурно сходен с условните разрешения в ЕС, но е проектиран специално за регенеративни продукти и японската система на постмаркетингов надзор. Публикуван анализ на опита с тази схема и прехода към пълно одобрение при първия CTLA продукт (HeartSheet) допълнително описва регулаторната логика и практическите уроци при управлението на несигурността (15).

Друга налична възможност в Страната на изгряващото слънце е т. нар. предназначение Japan Sakigake (на японски 先駆け - означава „пионер“ или „предшественик“), което е ускорен регулаторен път, предназначен да ускори разработването, прегледа и одобряването на иновативни фармацевтични продукти, произхождащи от Япония и насочени към сериозни или животозастрашаващи заболявания с висока неудовлетворена медицинска нужда (16,17).

#### **Обединено кралство - интеграция между регулатор, ОЗТ и здравна система**

След Brexit Обединеното кралство развива подходи, които съзнателно интегрират регулатор, ОЗТ органи и здравна система като условие за ускорен достъп - ключово релевантно за АТМР, където „времето до пациент“ често се определя не само от лицензиране, а и от ОЗТ решения, организация и готовност на центровете.

Пътят за лицензиране и достъп на иновативни лекарствени продукти (Innovative Licensing and Access Pathway, ILAP) е инициатива, която цели ускоряване на времето до пациентска грижа за иновативни лекарства и комбинации медикамент-изделие чрез единна платформа за устойчиво сътрудничество между разработчик, регулатор (MHRA), ОЗТ органи и Националната здравна служба (National Health Service, NHS), с участие на пациенти (18). NICE описва ролята си като стратегически партньор и посочва, че ILAP подпомага разработчиците чрез ранна подкрепа, по-добро използване на регулаторните процеси, направляване на изискванията за доказателства и подготовка на здравната система (19). Тази архитектура е пряко релевантна за намаляване на разминаването между регулаторни и ОЗТ критерии - честа бариера при АТМР.

Паралелно с това схемата за ранен достъп до медикаменти (Early Access to Medicines Scheme, EAMS) предоставя възможност пациенти с животозастрашаващи или сериозно инвалидизиращи състояния да получат достъп до медикаменти без маркетингово разрешение при ясна неудовлетворена нужда. EAMS включва двустъпков процес - обозначение за обещаващ иновативен медикамент (Promising Innovative Medicine, PIM) и научно становище на MHRA (EAMS Scientific Opinion), което се базира на наличните данни към момента на подаване. Научното становище е валидно до една година и може да се подновява (20,21). За ОЗТ и платците това е показателен модел как ранният достъп може да се управлява чрез формализирана оценка на полза-риск и прозрачни условия, като същевременно не замества стандартното лицензиране.

Представената таблица сравнява ключовите ускорени регулаторни инструменти в различните държави по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия.

тивност спрямо стандартно лечение, увеличава риска от систематична грешка (*selection bias*) и поставя високи изисквания към методите за индиректно сравнение и корекция на различията в базо-

Табл. 1. Сравнение на ключови ускорени регулаторни инструменти, релевантни за АТМР

Юрисдикция	Инструмент	Основна цел	Ключов механизъм за управление на несигурността
ЕС (EMA)	ускорено оценяване (AA)	по-кратки срокове за оценка	процедурно ускоряване при изискване за обществен интерес и иновация
ЕС (EMA)	условно разрешение (CMA)	по-ранен достъп при непълни данни	правно обвързващи пост-разрешителни задължения, ежегодно подновяване
САЩ (FDA)	ускорено одобрение (FDA-AA)	по-ранно одобрение при сурогатна крайна точка	потвърдителни данни след одобрение и последваща регулаторна оценка
САЩ (FDA)	RMAT	ускорено развитие/преглед на регенеративни терапии	ранна и засилена регулаторна интеракция и гъвкавост по пътя
Япония (PMDA)	CTLA	ранна практическа употреба на регенеративни продукти	времево ограничено одобрение и план за последваща ефикасност
UK (MHRA)	PLAP/EAMS	ускорен достъп и ранна употреба	интеграция регулатор-НТА-NHS или научно становище за ранна употреба

Оценка на полза при АТМР - клинична и икономическа несигурност

Оценката на стойност на АТМР в рамките на оценка на здравни технологии се отличава с по-висока степен на несигурност спрямо конвенционалните лекарствени продукти. Причините са структурни:

1. ограничена и често „незряла“ клинична доказателствена база към момента на оценка;
2. много високи еднократни или краткосрочно концентрирани разходи;
3. необходимост от екстраполация на ефектите при дълъг времеви хоризонт (включително през целия живот);
4. значима хетерогенност на пациентските популации и клиничните траектории.

В резултат ОЗТ трябва едновременно да оценява инкременталната клинична полза, разходната ефективност (*cost-effectiveness analysis*) и бюджетното въздействие (*budget impact*), като прави явни и проверими допускания под несигурност (22–25).

Източниците на клинична несигурност включват:

1. Дизайн на проучванията и липса на директни сравнения. Значителна част от АТМР, особено при редки/много редки заболявания, се базират на малки проучвания, включително дизайни с едно рамо, исторически контроли или индиректни сравнения. Това затруднява оценката на сравнителната ефек-

вия риск (22,24,25).

2. Сурогатни крайни точки и транслация към дефинитивни клинични изходи. ОЗТ органите често приемат с резерви доказателства, основани на невалидирани сурогатни крайни точки, когато връзката със смъртност, тежки усложнения или дългосрочно качество на живот е несигурна. Това е особено релевантно при ускорен достъп/ранни разрешения, при които регулаторната несигурност се пренася към платещия (24).

3. Продължителност на ефекта (*durability*) и дългосрочна безопасност. Потенциалът за излекуване при част от генните терапии и някои клетъчни платформи изисква проследяване с години, но наличните данни често са краткосрочни. Това води до ключов клиничен въпрос за ОЗТ: дали наблюдаваният ранен ефект се запазва, отслабва, или се губи (*waning*), както и какви са дългосрочните рискове (например късни нежелани реакции, вторични неоплазии, имунологични явления). Краткото проследяване и непълното описание на рисковете са сред най-честите основания за негативни оценки или условни препоръки (24,25).

4. Преход към реалната практика. Експертната на центровете, строгите критерии за включване, различията в съпътстващи грижи и организационната инфраструктура (например производствена логистика, *time-to-vein* при CAR-T) могат да доведат до разминаване между ре-

зултатите в проучване и реалната ефективност (*effectiveness*). Поради това ОЗТ все по-често изисква план за събиране на реални данни (*RWE*) и регистрово проследяване като условие за управление на несигурността (24,26).

Източниците на икономическа несигурност включват:

1. Структура на икономическия модел и излекуването като хипотеза. При АТМР често се използват модели с дълъг времеви хоризонт и сложна структура (например *mixture cure* подходи, модели с намаляващ ефект, преходи към състояние „дългосрочен отговор“). Изборът на структура може съществено да промени инкременталното съотношение на разходната ефективност (*incremental cost-effectiveness ratio, ICER*), защото малки промени в допусканията за продължителен ефект се мултиплицират в дългосрочен хоризонт (23,27,28).

2. Екстраполация на преживяемост и клинични резултати. Когато изпитванията са кратки, оценката на разходната ефективност изисква екстраполация на преживяемост/събития далеч отвъд наблюдението. Различни параметрични модели, алтернативни допускания за риск и изборът на външни данни за калибрация могат да доведат до големи разлики в добавените години живот с добро качество (*QALY*) и спестените разходи. Поради това международната методология препоръчва систематичен подход: множество алтернативни функции, проверка на клиничната правдоподобност и прозрачност на избора (28,29).

3. Дисконтиране и времево разпределение на разходи/ползи. При АТМР разходът е концентриран в момента, докато ползите са разтеглени във времето. Следователно *ICER* е силно чувствителен към дисконтирането и към избрания времеви хоризонт. Това е класически източник на методологична несигурност и различия между държави/агенции (22,23).

4. Ползност (*utility*) и измерване на качество на живот. При редки заболявания често липсват валидирани инструменти или достатъчни данни за ползност, особено при деца, при тежка инвалидизация или когато се включват обгрижващи лица. Това повишава параметричната несигурност на *QALY* и може да наложи използване на припокриване (*mapping*), експертни допускания или външни източници (27,30).

5. Разходи извън цената на продукта. Реалната икономическа тежест включва разходи за готовност на центровете, афереза/производство/логистика, хоспитализация, управление на профила на безопасност, както и разходи за дългосрочно проследяване.

Непълното отразяване на тези компоненти води до систематично подценяване или надценяване на бюджетното въздействие и на *ICER* (25,27).

Поради множеството допускания при АТМР добрата практика в ОЗТ акцентира не само върху една базова оценка, а върху няколко сценария и явно количествено определяне на несигурността:

- Детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността. Базов минимум е еднопосочен анализ на ключови параметри (продължителност на ефекта, дисконтни проценти, полезности, разходи за проследяване) и вероятностен анализ (*probabilistic sensitivity analysis, PSA*), когато данните позволяват параметризация на разпределения (23,27).

- Сценарии: анализи за загуба на ефекта (*waning*) и алтернативни екстраполации. За АТМР се препоръчва предварително дефиниран набор от клинично правдоподобни сценарии (например продължителен ефект; частично намаляващ ефект след *N* години; загуба на ефект при подгрупа), съчетан с алтернативни криви на преживяемост и външна калибрация, когато е налична (28,29).

- Анализ „стойност на информацията“ (*value of information, VOI*). *VOI* позволява да се оцени дали допълнителни данни имат стойност (в смисъл на очаквана предотвратена загуба на здравни ползи поради неправилно решение при фиксиран бюджет) и какви изследвания/регистри имат най-голяма очаквана полза. Това е особено подходящо при АТМР, където несигурността е голяма, а цената на грешно решение - висока (31).

- Планиране и стандарти за *RWE*. Преминването към условни решения и „покриване с доказателства“ (*coverage with evidence development*) изисква ясни стандарти за реални данни: дефиниции на популации, крайни точки, подходи за контрол на замъгляването (*confounding*), прозрачност на методите и предварителни протоколи. Рамката на *NICE* за *RWE* е пример за институционализиране на такива изисквания, без да се задават универсални минимални прагове, а чрез насочване към качество и пригодност за целта (26).

- Етичен аспект. АТМР изострят напрежението между ефективност, достъп и бюджетна устойчивост. Поради това част от авторите подчертават, че ОЗТ неизбежно включва етични решения (например тежест на заболяване, липса на алтернативи, обществена готовност за по-високо заплащане при инвалидизиращи редки състояния), които следва да бъдат изрично описани, а не имплицитни (24,32).

При АТМР несигурността почти неизбежно води до нужда от *RWE* - за продължителност на

ефекта, безопасност и реална ефективност. Това поражда бариери, когато липсват национални регистри, стандартизирани дефиниции на крайни точки, цифрова инфраструктура, правила за управление на данни и оперативен капацитет за анализ и обратна връзка. На практика слабата RWE инфраструктура затруднява използването на споразумения за споделяне на риска, обвързани с резултати, в договорите с платците и отлага устойчивите решения за реимбурсиране (33,34).

На представената таблица са обобщени източниците на несигурност при АТМР и аналитични реакции в ОЗТ.

продължителността на ефекта и реалния размер на таргетната популация, създава „двойно напрежение“ върху платеца на здравни услуги - краткосрочна неустойчивост на бюджета и риск от плащане при недоказана дългосрочна ефективност (35,36). В този контекст финансовите механизми за заплащане се разглеждат като набор от инструменти за:

1. управление на бюджетното въздействие;
2. споделяне на риска от клинична несигурност;
3. ускоряване на достъпа при запазване на контрол върху разходите и правилната употреба (34,35,37).

Табл. 2. Източници на несигурност при АТМР и действия от страна на ОЗТ

Показател	Тип несигурност	Типични прояви при АТМР	Действия и подходи
Клинична ефективност	структурна/доказателствена	малки, еднораменни проучвания; индиректни сравнения; сурогати	компаратори; индиректни сравнения (ITC/MAIC) при възможност; сценарии за клинична правдоподобност
Продължителност на ефекта	дългосрочна	кратко проследяване; неизвестен waning	сценарии за waning; план за RWE/регистър; условни решения
Преживяемост	моделна	екстраполация на OS/PFS/събития	множество параметрични модели; валидация; външна калибрация
Полезности	параметрична	липса на данни; деца/тежки състояния	mapping; диапазони; експертно обосновани сценарии
Разходи	параметрична/обхват	разходи на центровете, профил на безопасност, проследяване	пълно остойностяване; разделяне на ресурсни компоненти; анализ на чувствителността
Решение/изследвания	прогностична	висок риск от неправилно финансиране	VOI за приоритизиране на допълнителни данни; RWE протоколи

В обобщение бариерите за достъп до АТМР са системни и взаимосвързани: клиничната несигурност усилва ОЗТ несигурността; тя повишава бюджетния риск; бюджетният риск стимулира договорни ограничения; а слабата инфраструктура за данни прави невъзможно управление на риска чрез механизми, базирани на резултати. Това обяснява защо в много държави достъпът до АТМР се реализира чрез комбинация от регистрово проследяване, споразумения за управляван достъп (МЕА), базирани на резултати финансови решения (22,33,34).

#### **Финансови механизми за заплащане**

Високата еднократна цена на значима част от АТМР, съчетана с клинична несигурност относно

#### **Договори за управляван достъп (МЕА)**

Договорите за управляем достъп представляват договорни схеми между притежателя на разрешението за употреба и платеца/доставчика на здравни услуги, които позволяват достъп до технология при предварително дефинирани условия - финансови (напр. отстъпки, тавани) и/или доказателствени (напр. допълнително събиране на данни, проследяване на резултати) (35). Те включват както чисто финансови споразумения, така и схеми, базирани на резултати.

Ключови елементи при използването на МЕА включват: ясно формулирана несигурност (клинична, популационна, организационна); измерими

показатели и източници на данни; финансови параметри (rebate/кредит/връщане на средства); времеви хоризонт и правила за прекратяване/преразглеждане (34,35). Данните от европейски анализи показват, че в много системи доминират финансовите МЕА (конфиденциални отстъпки, цени за определено количество лекарствен продукт, тавани), тъй като са по-лесни за администриране спрямо договорите, обвързани с резултати (35,38). В Централна и Източна Европа се отчита висока честота на конфиденциални финансови споразумения, често като условие за включване/поддържане на реимбурсиране - включително и в България, според сравнителни публикации за региона (38,39).

### **Споразумения за споделяне на риска (risk-sharing agreements)**

Понятието „споделяне на риска“ (risk-sharing) се използва нееднозначно - в част от литературата като синоним на МЕА, а в други източници като подгрупа договори, при които финансовата експозиция на платеща се редуцира при определени условия (обем, резултат, време) (35). Практически полезна е двукомпонентна класификация:

- Финансово базирани споразумения за споделяне на риска - договори/споразумения, които ограничават разхода независимо от индивидуалния клиничен резултат. Типични форми са: конфиденциални отстъпки; споразумения, базирани на цена за определено количество лекарствен продукт - при превишен обем се активира допълнителна отстъпка; бюджетни тавани/експозиционни лимити (expenditure caps) - след достигане на праг производителя възстановява част от разхода;

- Споразумения за споделяне на риска, базирани на клиничен резултат - заплащането (или част от него) се обвързва с предварително дефиниран клиничен резултат на ниво пациент или кохорта.

При АТМР финансовото споделяне на риска често се комбинира с организационни условия - централизирано приложение в акредитирани центрове, ограничаване на индикацията, изискване за регистрация/въвеждане на данни с цел минимизиране на риска от неправилна употреба и разширяване на индикацията извън договорената популация (36,40).

### **Споразумения за споделяне на риска, базирани на резултати (outcomes-based)**

Споразуменията, обвързани с резултати (outcomes-based agreements, ОВА), целят директно адресиране на клиничната несигурност чрез плащане при постигнат ефект и/или възстановяване на средства при непостигане (34,37,41). При АТМР най-често се обсъждат следните варианти:

- Payment-by-results - пълно или частично възстановяване на реимбурсираната сума при неуспех по дефиниран критерий;

- CED - условно реимбурсиране с паралелно събиране на реални данни и последваща преоценка (често в рамките на фонд/managed access);

- Гаранционни схеми - производителят поема финансов ангажимент при загуба на ефект в определен срок (в по-широкия смисъл на performance-based модели).

Емпиричният опит с CAR-T в големи европейски пазари показва, че outcomes-based договори се използват, но приложението им е силно зависимо от наличието на национални регистри, ясно управление на данните и административен капацитет за проследяване (36). Италианският модел с регистри на AIFA често се посочва като структурно решение за използването на МЕА - чрез стандартизирано въвеждане на клинични данни, валидиране на критериите за включване и автоматизиране на финансовите корекции (40,42). Същевременно анализи на бариерите за outcome-based схеми подчертават: разход и тежест на допълнителното събиране на данни; трудности при избор на валидни крайни точки в кратък хоризонт; нужда от ясно разпределение на отговорности между центрове, платещ и индустрия; и риск от спор при интерпретация на „успех/неуспех“ (34,35).

Практически критичен елемент е изборът на измерим и клинично значим показател, който да е: релевантен за пациента и системата; достъпен чрез рутинни данни или устойчив регистър; дефиниран с минимална двусмисленост; с предварително договорен прозорец за оценка (напр. 12, 24, 36 месеца). При АТМР често се препоръчва многостепенно оценяване чрез ранни показатели за първично плащане плюс по-късна корекция при доказване/загуба на трайност (34,37).

### **Разсрочено плащане/анюитетни модели (annuity/pay-over-time)**

Разсроченото плащане (pay-over-time) и анюитетните модели (annuity payments) адресират основно проблема с еднократното бюджетно натоварване - чрез разпределяне на цената във времето под формата на фиксирани вноски, понякога с възможност за спиране/корекция при непостигане на резултат. Концептуално това е форма на амортизация на разхода, която може да увеличи броя лекувани пациенти в рамките на годишни бюджетни цикли и бюджетни тестове за въздействие (37,41).

Комбинираният модел outcome-based spread payments (OBSP) съчетава разсрочване с корекция

- например вноските продължават само при поддържан ефект или част от вече платеното се възстановява при загуба на ефект. Анализи на приложимостта в Европа идентифицират системни бариери - годишни бюджетни рамки, правила на публичното счетоводство/отчитането, както и практични въпроси при смяна на платец (мобилност на пациента, промяна на осигурител). Затова в европейски контекст ануитетните решения често се разглеждат като реалистични само при едновременно наличие на (1) регулаторно/счетоводно съвместима рамка, (2) механизъм за проследяване на резултатите/ефекта, (3) ясно споделяне на риска (34,37).

### **Ценови механизми (единни цени, отстъпки, референтно ценообразуване)**

Ценовите механизми остават фундаментален инструмент за контрол на разходите, но при АТМР тяхната ефективност и прозрачност са ограничени от конфиденциални отстъпки и стратегическо ценообразуване. В ЕС външното референтно ценообразуване (external reference pricing, ERP) е широко използвано като база за определяне/договаряне на цени, но литературата подчертава системни ограничения – basket различия, методите на изчисление, валутни ефекти и най-вече скрити отстъпки, които правят референтните цени слабо информативни за реално платените нетни цени (43,44). Това има пряко значение за АТМР, където нетната цена често е резултат от сложни договорености, а публично видимата цена може да не отразява реалното бюджетно натоварване.

В този смисъл ценовите инструменти при АТМР обичайно се комбинират с договорни механизми - за да се постигне баланс между достъп (включване) и контрол на разхода (таван на продажбите/обем/резултат) (35). На системно ниво европейски документи по темата отчитат разширяваща се употреба на иновативни механизми (вкл. МЕА) като реакция на бюджетния натиск и ускорения технологичен напредък (45).

### **Специални фондове и бюджетни коридори за иновации**

Специалните фондове и бюджетните коридори представляват институционален подход за отделяне на целеви ресурс за високо стойностни иновации, така че въвеждането им да не влияе на бюджета на базовите терапии и да се осигури предвидимост на разходите. В Англия например Cancer Drugs Fund (CDF) функционира като механизъм за управляван достъп - предоставя ранно финансиране при доказателствена несигурност, съчетано с условия за събиране на данни и последваща преоценка (46,47). По

аналогична логика NHS England въвежда Innovative Medicines Fund (IMF) за неонкологични медикаменти като managed access фонд, съгласуван с процесите на ОЗТ и с изисквания за комерсиални схеми и данни по време на managed access периода (47).

В Италия съществуват фондове за иновативни медикаменти, свързани с правна рамка (Legge di Bilancio 2017) и списъци на AIFA за продукти, които получават достъп до тези фондове (48). Макар не специално таргетирани само към АТМР, подобни фондове могат да служат като бюджетен буфер за терапии с висок еднократен разход, включително клетъчни и генни терапии, когато са класифицирани като иновативни според националните критерии.

Паралелен пример за бюджетен коридор е финансирането на определени високо стойностни болнични медикаменти извън DRG/клинични пътеки - например чрез френската add-on листа (Liste en sus), която исторически цели да избегне демотивация на болниците да използват високо стойностни терапии при схеми за проспективно плащане (prospective payment схеми) (49). Този подход е организационно релевантен за АТМР, тъй като редица от тях се прилагат в болнична среда и изискват отделни пътеки/плащания за продукт, процедура и проследяване.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Обобщената информация е систематизирана и интерпретирана, като са идентифицирани основните фактори, влияещи върху достъпа до АТМР, а именно:

- ключови ограничения, свързани с клиничната несигурност;
- високата цена;
- организационни изисквания за прилагането им.

От практическа и търговска перспектива е важно да се очертаят и наблюдават тенденциите в развитието на регулаторната и здравно-икономическата рамка за внедряване на иновативни генни и клетъчни терапии. Успешното въвеждане на АТМР изисква координиран подход между регулатори, ОЗТ институции и платци, както и разработване на нови модели за заплащане и управление на несигурността, които да гарантират устойчив достъп на пациентите до тези високотехнологични терапии.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Rejon-Parrilla JC, Espin J, Garner S, Kniazkov S, Epstein D. Pricing and reimbursement mechanisms for advanced therapy medicinal products in 20 countries. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 28;14:1199500. doi:10.3389/fphar.2023.1199500

2. Angelis A, Naci H, Hackshaw A. Recalibrating Health Technology Assessment Methods for Cell and Gene Therapies. *PharmacoEconomics*. 2020 Dec;38(12):1297–308. doi:10.1007/s40273-020-00956-w
3. Ossandon H, Armijo N, Vargas C, Repetto GM, Espinoza MA. Challenges for gene therapy in the financial sustainability of health systems: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Jun 24;19(1):243. doi:10.1186/s13023-024-03249-z
4. Avşar TS, Elvidge J, Hawksworth C, Kenny J, Németh B, Callenbach M, et al. Linking Reimbursement to Patient Benefits for Advanced Therapy Medicinal Products and Other High-Cost Innovations: Policy Recommendations for Outcomes-Based Agreements in Europe. *Value Health*. 2024 Nov;27(11):1497–506. doi:10.1016/j.jval.2024.07.007
5. Iglesias-López C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries. *Value Health*. 2023 Jun;26(6):841–53. doi:10.1016/j.jval.2022.12.014
6. European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment [Internet]. EMA; last updated 8.9.2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/accelerated-assessment>.
7. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [Internet]. EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
8. European Medicines Agency (EMA). PRIME – priority medicines [Internet]. EMA . Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>.
9. European Medicines Agency (EMA). Guidance for applicants seeking access to the PRIME scheme [Internet]. EMA; 3.10.2024. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf).
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Accelerated Approval Program [Internet]. FDA; 24.11.2025. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program>.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Internet]. FDA; 12.06.2023. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>.
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions – Guidance for Industry [Internet]. FDA; 25.09.2025. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions-0>.
13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation [Internet]. FDA; 4.11.2025. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation>.
14. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Regenerative Medical Products [Internet]. PMDA. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0003.html>.
15. Noda S, Kobayashi Y, Okura N, Shinohara K, Asano J, Matsumoto J. Regulatory advancements in Japan’s conditional and time-limited approval scheme for regenerative medical products: the first guidance on the approval scheme and the second review for full approval of the first conditional and time-limited approved cellular product, HeartSheet. *Cytherapy*. 2025 Jun;27(6):700–8. doi:10.1016/j.jcyt.2025.02.010
16. Dahiya A, Singh K, Ashish A, Nipun null, Bhadyaria A, Thakur S, et al. Global harmonization in advanced therapeutics: balancing innovation, safety, and access. *Pers Med*. 2025 Jun;22(3):181–91. doi:10.1080/17410541.2025.2494980
17. Nagai S. Flexible and Expedited Regulatory Review Processes for Innovative Medicines and Regenerative Medical Products in the US, the EU, and Japan. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 3;20(15):3801. doi:10.3390/ijms20153801
18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) [Internet]. GOV.UK; 30.1.2025. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/innovative-licensing-and-access-pathway-ilap>.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Our role in the Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/what-nice-does/life-sciences-how-to-get-your-product-to-market/our-role-in-the-innovative-licensing-and-access-pathway-ilap>.
20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Early Access to Medicines Scheme – Information for Applicants [Internet]. GOV.UK; last updated 1.4.2025. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>.
21. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Early Access to Medicines Scheme – Overview [Internet]. GOV.UK; last updated 12.11.2025. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-overview>.
22. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Von Der Schulenburg JMG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*. 2019 Apr;20(3):427–38. doi:10.1007/s10198-018-1007-x
23. Drummond MF, Neumann PJ, Sullivan SD, Fricke FU, Tunis S, Dabbous O, et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health*. 2019 Jun;22(6):661–8. doi:10.1016/j.jval.2019.03.012
24. Drummond M, Ciani O, Fornaro G, Jommi C, Dietrich ES, Espin J, et al. How are health technology assessment bodies responding to the assessment challenges posed by cell and gene therapy? *BMC Health Serv Res*. 2023 May 13;23(1):484. doi:10.1186/s12913-023-09494-5
25. Ten Ham RMT, Frederix GWJ, Wu O, Goettsch W, Leufkens HGM, Klungel OH, et al. Key Considerations in the Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products in Scotland, The Netherlands, and England. *Value Health*. 2022 Mar;25(3):390–9. doi:10.1016/j.jval.2021.09.012
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE real-world evidence framework (Corporate document ECD9). Published 23 June 2022.
27. Olry De Labry-Lima A, Ponce-Polo A, García-Mochón L, Ortega-Ortega M, Pérez-Troncoso D, Epstein D. Challenges for Economic Evaluations of Advanced Therapy Medicinal

- Products: A Systematic Review. *Value Health*. 2023 Jan;26(1):138–50. doi:10.1016/j.jval.2022.07.004
28. Hardy WAS, Hughes DA. Methods for Extrapolating Survival Analyses for the Economic Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Products. *Hum Gene Ther*. 2022 Sep 1;33(17–18):845–56. doi:10.1089/hum.2022.056
29. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743–54. doi:10.1177/0272989X12472398
30. Huygens SA, Versteegh MM, Vegter S, Schouten LJ, Kanters TA. Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision. *PharmacoEconomics*. 2021 Apr;39(4):383–97. doi:10.1007/s40273-021-01003-y
31. Fenwick E, Steuten L, Knies S, Ghabri S, Basu A, Murray JF, et al. Value of Information Analysis for Research Decisions—An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020 Feb;23(2):139–50. doi:10.1016/j.jval.2020.01.001
32. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ*. 2020 Apr;21(3):311–20. doi:10.1007/s10198-019-01147-x
33. Gonçalves E. CAR-T cell therapies: patient access and affordability solutions. *Future Sci OA*. 2025 Dec 31;11(1):2483613. doi:10.1080/20565623.2025.2483613
34. Michelsen S, Nachi S, Van Dyck W, Simoens S, Huys I. Barriers and Opportunities for Implementation of Outcome-Based Spread Payments for High-Cost, One-Shot Curative Therapies. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 8;11:594446. doi:10.3389/fphar.2020.594446
35. Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M. Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective. *Value Health*. 2020 Apr;23(4):425–33. doi:10.1016/j.jval.2019.12.008
36. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*. 2020 Jan 1;8(1):1715536. doi:10.1080/20016689.2020.1715536
37. Horrow C, Kesselheim AS. Confronting High Costs And Clinical Uncertainty: Innovative Payment Models For Gene Therapies: Study examines costs, clinical uncertainties, and payment models for gene therapies. *Health Aff (Millwood)*. 2023 Nov 1;42(11):1532–40. doi:10.1377/hlthaff.2023.00527
38. Ferrario A, Arāja D, Bochenek T, Čatić T, Dankó D, Dimitrova M, et al. The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications. *PharmacoEconomics*. 2017 Dec;35(12):1271–85. doi:10.1007/s40273-017-0559-4
39. Rotar AM, Preda A, Löblová O, Benkovic V, Zawodnik S, Gulacsi L, et al. Rationalizing the introduction and use of pharmaceutical products: The role of managed entry agreements in Central and Eastern European countries. *Health Policy*. 2018 Mar;122(3):230–6. doi:10.1016/j.healthpol.2018.01.006
40. Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 10;12:699466. doi:10.3389/fphar.2021.699466
41. Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England’s net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1355203. doi:10.1080/20016689.2017.1355203
42. Trotta F, Guerrizio MA, Di Filippo A, Cangini A. Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy. *JAMA Health Forum*. 2023 Dec 28;4(12):e234611. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.4611
43. Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaid W, Toumi M. Overview of external reference pricing systems in Europe. *J Mark Access Health Policy*. 2015 Jan;3(1):27675. doi:10.3402/jmahp.v3.27675
44. Habl C, Schneider P, Németh G, Šebesta R. Euripid Guidance Document on External Reference Pricing (ERP). Final version 8.1. 2018.
45. European Commission. Commission Staff Working Document – Impact Assessment accompanying the proposal relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products and their inclusion in public health insurance systems (SWD/2012/0030). 2012.
46. NHS England. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (Cancer Drugs Fund Standard Operating Procedure). 2016.
47. NHS England. The Innovative Medicines Fund: Principles. 2022.
48. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenchi dei farmaci che accedono ai fondi dei farmaci innovativi istituiti ai sensi della Legge di Bilancio 2017.
49. Rachet-Jacquet L, Toulemon L, Rochaix L. Hospital payment schemes and high-priced drugs: Evidence from the French Add-on List. *Health Policy*. 2021 Jul;125(7):923–9. doi:10.1016/j.healthpol.2021.04.012

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Евгени Григоров  
Факултет по фармация  
бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна, 9000  
e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg

ORCID: 0000-0002-8290-5182