Стамен Георгиев Банковски

ДОСТЪП ДО ГЕННИ И КЛЕТЪЧНИ ТЕРАПИИ КАТО ИНОВАТИВНИ ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ В БЪЛГАРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: „Социална медицина и здравен мениджмънт“

Научни ръководители:

Проф. д-р Петко Салчев, дм

Проф. Евгени Григоров, дф

Гр. София, 2026 г.

Дисертационният труд е представен на 131 стандартни машинописни страници и е онагледен с 16 фигури и 18 таблици. Библиографията включва 204 литературни източника, от които 28 на кирилица. Във връзка с дисертационния труд има 3 публикувани научни статии.

Дисертационният труд е обсъден и приет от разширен научен колегиум на дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации“ към Национален център по обществено здраве и анализи и е предложен за защита пред научно жури.

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ **3**
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ **5**
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ **6**
АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ **13**
ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ **47**
ИЗВОДИ **56**
ПРЕПОРЪКИ **57**
ПРИНОСИ **58**
ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ **60**

Използвани съкращения

ДВ – Държавен вестник
ЕС – Европейски съюз
ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата
МЗ – Министерство на здравеопазването
НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
НСЦРЛП – Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
ОЗТ – Оценка на здравните технологии
ПЛС – Позитивен лекарствен списък
CHEERS – стандарти за докладване на икономически оценки (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)
EUnetHTA – Европейска мрежа за оценка на здравни технологии (European Network for Health Technology Assessment)
HSCT – трансплантация на хемопоетични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation)
ICU – отделени за интензивно лечение
JCA – съвместна клинична оценка (joint clinical assessment)
MEA – споразумения за управляем достъп (managed entry agreements)
MA – разрешение за употреба (marketing authorisation)
OECD – Организация за икономическо сътрудничество и развитие (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OOP – преки плащания от джоба (out-of-pocket payments)
PRIME – схема PRIME за приоритетни лекарства (PRIority MEdicines)
RWD – данни от реалната практика (real-world data)
SUSAR – подозирана неочаквана сериозна нежелана лекарствена реакция (suspected unexpected serious adverse reaction)

ВЪВЕДЕНИЕ

В европейския регулаторен контекст генните и клетъчните терапии се разглеждат основно през рамката на иновативните лекарствени терапии (advanced therapy medicinal products, ATMP), които включват: генни терапии, соматични клетъчни терапии и тъканно-инженерни продукти. Тези дефиниции са ключови не само за разрешаването за употреба, но и за последващите процеси по ОЗТ (оценка на здравните технологии, ан англ. HTA), договаряне и финансиране [1], [2].

Генна терапия (gene therapy) в широк смисъл означава терапевтична интервенция, при която се въвежда или модифицира генетичен материал с цел лечение, профилактика или диагностика. В регулаторен смисъл (ЕС) понятието се конкретизира чрез генен терапевтичен лекарствен продукт (gene therapy medicinal product, GTMP). Съгласно дефиницията в Приложение I, Част IV на Директива 2001/83/ЕО (както е изменена/детайлизирана), GTMP е биологичен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина и се прилага върху човек с цел регулиране, възстановяване, замяна, добавяне или изтриване на генетична последователност, като терапевтичният/профилактичният/диагностичният ефект е пряко свързан с нуклеиновата последователност или с продукта на генната ѝ експресия. Изрично се посочва, че ваксините срещу инфекциозни заболявания не се включват в тази дефиниция [3], [4].

Клетъчна терапия (cell therapy) като общ термин обхваща лечебни подходи, при които активната субстанция е жива клетка/клетъчна популация. В рамките на ЕС регулаторното понятие е соматичен клетъчен терапевтичен лекарствен продукт (somatic cell therapy medicinal product, sCTMP). Според определението sCTMP е биологичен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществена манипулация (така че релевантните за клиничната употреба биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства да са изменени) или са предназначени за различна „съществена функция“ (essential function) при реципиента спрямо донора. Продуктът се представя като имащ свойства за лечение/профилактика/диагностика чрез фармакологично, имунологично или метаболитно действие на клетките/тъканите или техните продукти [3], [4].

Тъканно-инженерни продукти (tissue-engineered products, TEP) са специфична подгрупа на ATMP, дефинирана в Регламент (ЕО) № 1394/2007. Тъканно-инженерен продукт е такъв, който съдържа или се състои от „инженерни“ (engineered) клетки или тъкани и е представен като имащ свойства за, или се използва/прилага с цел регенерация, възстановяване или замяна на човешка тъкан. Под „инженерни“ клетки/тъкани се разбират такива, които са съществено манипулирани или не са предназначени да изпълняват същата съществена функция при реципиента, каквато са изпълнявали при донора [1].

На практика границите между GTMP, sCTMP и TEP не винаги са интуитивни, поради което EMA подчертава ролята на научната класификация и демаркационните правила при продукти, които биха могли да попаднат в повече от една категория (например генетично модифицирани клетки). Тази регулаторна прецизност е съществена за последващото планиране на достъпа и финансирането, защото определя изискванията за качество/безопасност, логистичния модел, нуждата от регистри и начина на измерване на резултати [2], [5].

В българското законодателство е възприето да се използва дефеиницията „лекарствени продукти за модерна терапия“. Макар и да няма точно определние в ЗЛПХМ за тях, водещите автори в нашата страна ги характеризират като *„група съвременни лекарства, разработени чрез генна терапия, клетъчна терапия и тъканно инженерство, целяща промяна на физиологичните функции посредством модификации в тях. Поради по-сложната химична природа и честота на нежелани реакции на тези продукти в сравнение с класическите лекарства с химичен произход, те подлежат на допълнителни регулаторни изисквания, но тяхното изпълнение е свързано с повече ресурси, което затруднява достъпността им.“*

Генните и клетъчните терапии през последните години преминаха от експериментални подходи към клинично утвърдени интервенции с потенциал за дълготраен ефект и функционално

излекуване при част от пациентите [6]. Ключови технологични фактори за този преход са усъвършенстването на векторните платформи, развитието на генетично модифицирани клетъчни продукти и навлизането на прецизното геномно редактиране, което разширява спектъра на терапевтичните цели и повишава безопасността [7].

На този фон иновативните терапии (advanced therapy medicinal products, ATMP) се позиционират като „трансформиращи“ технологии, които променят традиционната терапевтична парадигма от хронично контролиране към потенциално еднократно или краткосрочно лечение с отложени във времето ползи. Тази трансформация има не само клинично, но и системно значение - изисква нови критерии за оценка на стойността, различни модели на заплащане и по-строги изисквания за дългосрочно проследяване на резултатите и безопасността [8].

Паралелно с клиничния прогрес се наблюдава и устойчиво нарастване на регулаторната и пазарната активност при ATMP, включително нови разрешения за употреба и разширяване на показанията. Комитетът за иновативни терапии към Европейската агенция по лекарствата (EMA) (Committee for Advanced Therapies, CAT) публикува периодични отчети за одобренията и дейностите при ATMP, което отразява динамиката на портфолиото в ЕС и е индикатор за продължаващо разширяване на терапевтичните области [9].

Въпреки централизирания режим на разрешаване за употреба, решенията за заплащане и достъп остават основно на ниво „национална компетентност“. Именно тук възниква предизвикателството за здравните системи - ATMP често са насочени към малки популации, имат висока единична цена и разчитат на доказателства от ограничени по размер клинични програми, което повишава несигурността в оценката на клиничната и икономическата стойност [10].

В България публичното финансиране на лекарствени продукти е концентрирано основно в бюджета на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), при строги изисквания за предвидимост и контрол на разходите. НЗОК поддържа и публикува публични справки за плащанията за лекарства и годишни финансови отчети, които позволяват проследяване на динамиката на разходите и натоварването на лекарствения бюджет. Въпреки формалната наличност на регулаторни и ОЗТ инструменти, специфичните характеристики на ATMP (еднократност, висока цена, сложна логистика, нужда от регистри и проследяване) могат да доведат до забавяне на реалния достъп или до ограничен брой пациенти, лекувани в страната.

Критичността на темата за България се определя от комбинацията между: (1) нарастващ брой ATMP, които ще се появяват като терапевтична опция в ключови области (онкохематология, редки заболявания, наследствени дегенеративни състояния), (2) ограничен публичен ресурс и чувствителност на системата към високостойностни терапии, и (3) риск от системно изоставане спрямо държави с работещи модели за управляем достъп.

От гледна точка на здравната политика, ограничаването на достъпа до ATMP може да доведе до измерима загуба на здравни ползи (health loss) и до усилване на неравенствата: пациентите с по-добри финансови възможности или достъп до международни канали могат да получат терапия, докато останалите – не [11].

Научната значимост на дисертационния труд произтича от необходимостта да се интегрират три линии на анализ: (1) регулаторна рамка за ATMP, (2) методологични особености на Оценката на здравни технологии (ОЗТ) при висока несигурност и еднократни разходи, и (3) дизайн на финансови механизми, които да минимизират бюджетния риск и да защитят пациентския достъп. Практическата значимост е пряко свързана с управлението на публичния ресурс и намаляването на неравнопоставеността в достъпа.

Актуалността на темата на дисертационния труд за лекарствените продукти за модерна терапия (ATMP) се определя от това, че тя пряко и смислено допринася за разбирането на процесите на: разработването, оценката, регулирането и клиничното приложение на тези терапии. Дисертацията оценява на практика, как българската здравна система успява да се справи с покриването на незадоволените медицински нужди и икономическото бреме на болестите.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се извърши комплексен анализ на достъпа до генни и клетъчни терапии като иновативни здравни технологии в България, оценявайки регулаторният, организационният и финансовият път от получаване на разрешение за употреба до реално приложение при пациенти. Вторична цел е да се разработи приложим модел(и) за устойчиво финансиране, адаптиран към българския контекст и съвместим с европейските регулаторни и ОЗТ рамки.

За постигане и изпълнение на целта са поставени следните основни задачи:

1. Да се систематизира теоретичната и регулаторната рамка за ATMP на ниво ЕС и да се изведат специфичните изисквания, които влияят върху националния достъп на тези терапии.
2. Да се анализира европейският опит по отношение на модели за ОЗТ и заплащане на ATMP и да се изведат „преносими“ за България концепции и елементи.
3. Да се опише и картографира институционалният път в България за иновативни терапии и критичните точки, които определят времето до достъп и условията за финансиране.
4. Да се идентифицират наличните/реално използвани канали за достъп до ATMP в България (реимбурсация; болнични бюджети; индивидуални механизми по чл. 82; клинични изпитвания) и да се оцени тяхната устойчивост, предвидимост и равнопоставеност.
5. Да се извърши сравнителен анализ между България и избрани държави от ЕС/Централна и Източна Европа (напр. Германия, Франция, Италия, Полша/Чехия/Румъния) по индикатори и показатели за процеса на достъп и инструментите за управление на риска, и бюджета при ATMP.
6. Да се разработи концептуален модел за България касаещ въвеждане/разширяване на достъпа до ATMP, включително бюджетно въздействие, а също и организационен „service model“.
7. Да се анализират възможностите на МЗ и НЗОК за оптимизиране и рационализиране на финансирането и управлението на несигурността (регистри, МЕА/резултатни договори, бюджетен коридор за иновации), в съответствие с европейските изисквания за клинична оценка и националната нормативна рамка.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването

Настоящото проучване е с неинтервенционален, аналитично-дескриптивен и сравнителен дизайн, изцяло основан на вторични (публично достъпни) данни и документи, без пряко участие на пациенти. Фокусът е върху пътя на достъп до генни и клетъчни терапии в България - от регулаторен статут и оценка на здравни технологии до включване в ПЛС, договаряне и реално приложение, както и върху финансовите механизми, чрез които се управляват несигурността и бюджетният риск при високостойностни, често еднократни терапии.

Дизайнът комбинира три взаимосвързани аналитични линии:

- Политико-регулаторен и институционален анализ - описание и критична оценка на нормативната рамка, институционалните роли и процедурните стъпки (регистрация/оценка/ПЛС/договаряне/ заплащане).
- Сравнителен анализ по страни - бенчмаркинг на България спрямо избрани държави от ЕС и Европа (напр. Германия, Франция, Италия, Полша, Чехия, Румъния) по типови индикатори (процесни срокове, видове договори/МЕА, регистрова инфраструктура, ранни/условни механизми).
- Икономически сценарен анализ (на принципно ниво) - разработване на опростени модели за бюджетно въздействие (budget impact) и/или организационен „service model“ за въвеждане на АТМР, базирани на публикувани параметри и анализ на чувствителността на допусканията, в съответствие с добрите практики за бюджетни анализи [12].

Източници на данни

Изследването използва вторични, публично достъпни данни, извлечени от официални регистри, нормативни актове, годишни отчети, методики и аналитични доклади.

Български институционални източници

- Извършване на оценка на здравните технологии на лекарствените продукти, на основание чл. 259, ал.1, т. 6 от ЗЛПХМ (ДВ, бр. 102 от 2018 г., в сила от 01.01.2019 г.) и чл.1, т. 8 и Глава шеста от Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (ДВ, бр. 26 от 2019 г., в сила от 01.04.2019 г.) [13].
- Наредба № 2/27.3.2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82 от Закона за здравето - механизъм за одобряване/заплащане извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (вкл. лечение в страната/чужбина при определени условия) [14].
- Наредба № 10/17.11.2011 г.- условия за лечение с неразрешени/недостъпни лекарствени продукти, включително специални поръчки и състрадателна употреба [15].
- Годишни отчети и финансови отчети (вкл. секции „Лекарствени продукти“, отчети за приходи/разходи, обяснителни записки, касово изпълнение) [16].
- Документи по „механизма, гарантиращ предвидимост и устойчивост“ (вкл. проект на методика/решения за съответната година), използвани като източник за

правилата, които ограничават бюджетния риск при високостойностни технологии [17].

- Публична информация за лечение в България и чужбина като канал за достъп, използвана за идентифициране на случаи/практики при високоспециализирани терапии (вкл. клетъчни терапии) [18].
- Официална информация за клинични проучвания (вкл. връзка с Регламент (ЕС) 536/2014 и докладване на SUSAR към EudraVigilance) [19].
- Публични регистри на разрешените клинични проучвания по години, използвани за описателна оценка на възможностите за ранен достъп чрез клинични проучвания [20].
- Публичните регистри и ПЛС (портал/регистър с приложения) [21].
- Описани процедури за включване на лекарствен продукт в ПЛС, използвани като методологична основа за реконструкция на административния път [22].

Европейски/международни източници

От Европейската агенция по лекарствата и Европейската комисия са използвани:

- Официален обзор на EMA за ATMP (централизирано разрешаване, мониторинг на безопасност/ефективност) [2].
- Документи на Комитета за иновативни терапии - CAT quarterly highlights с информация за одобрени ATMP и разширения на показания [23].
- Страници на ЕК за прилагането на Регламент (ЕС) 2021/2282 и за JCA [24].
- Официален текст на Регламент (ЕС) 2021/2282 в EUR-Lex [24].
- Публични списъци/информация за стартирали/текущи JCA, използвани за проследяване на реалното начало на съвместни оценки [24].

За международно сравними показатели на разходи и структура на финансиране са използвани:

- Eurostat Statistics Explained - healthcare expenditure по функции/провайдъри/финансиращи схеми, както и методологични метаданни по SHA 2011 [25].

За контекстни показатели (фармацевтичен сектор, публично покритие, OOP разходи и системни ограничения) са използвани:

- Country Health Profile 2025: Bulgaria (OECD/European Observatory) и съпътстващите публикации/страници на Observatory [26], заедно с предходни профили по години за историческо сравнение на тенденции.

За системно описание на финансирането, достъпността и финансовата защита са използвани:

- Bulgaria: health system summary 2024 (European Observatory/WHO Europe) [27].

За рамкиране на сравнителната клинична ефективност и методологията на европейските HTA практики са използвани:

- Публикации и ресурси, отразяващи EUnetHTA relative effectiveness assessments (REA) и методологични аспекти (напр. индиректни сравнения), използвани като методологичен ориентир при интерпретация на клиничната несигурност при ATMP [28].

Литературно търсене

Литературното търсене се извършва в следните библиографски бази данни: PubMed/MEDLINE; Scopus; Web of Science. Периодът на търсене обхваща 01.01.2015-31.12.2025 (с възможност за включване на по-стари ключови публикации, ако са методологично фундаментални или често цитирани). Търсени са публикации на английски и български език.

Търсенето комбинира термини за технология (ATMP), интервенция (gene/cell therapy, CAR-T), икономическа оценка и договорни модели. Извършва се и търсене по наименования на конкретни терапии/платформи (напр. CAR-T продукти; генни терапии при SMA, наследствени ретинални дистрофии), когато това е необходимо за извличане на икономически анализи и ОЗТ доклади.

Синтезът на доказателствата се изпълнява на три нива:

- Наративен (качествен) синтез: структуриране на резултатите по тип ATMP и терапевтична област; картографиране на основните източници на несигурност; описване на типови МЕА и организационни предпоставки (регистри, центрове, логистика).
- Количествен описателен синтез: диапазони/медиани на ICER (където е методологично съпоставимо), диапазони на BIA при 1-N пациенти; честота на използваните договорни модели по държави/показания; чувствителност на резултатите спрямо цена, таргетна популация и продължителност на ефекта.
- Сравнителен синтез за приложимост към България: оценка на преносимост на икономически резултати (перспектива, клинична практика, организационни различия); извеждане на параметри за модел с различни сценарии и за препоръки.

Методи на анализ

Методите на анализ са подбрани така, че да отговарят на дизайна на проучването и да позволят едновременно:

(1) картографиране на процесите за достъп;

(2) количествено описване на ключови показатели (където има данни);

(3) сравнителна интерпретация спрямо европейски практики;

(4) оценка на политики и нормативна рамка.

Описателен анализ

Подготовка и стандартизация на данните

- Създаване на структурирани таблици за: институционални процеси, нормативни актове, ПЛС статус, договорни механизми, публично достъпни финансови параметри.
- Уеднаквяване на единиците за анализ (напр. година; терапия/индикация; канал на достъп; институция).

Емпирични показатели и статистики

- Абсолютни стойности: брой ATMP по вид/индикация; брой налични канали за достъп; брой документи/решения по институции.
- Относителни показатели: дялове (%), честоти, структури.
- Централни тенденции и разсейване: средна/медиана, минимум-максимум, интерквартилен диапазон.
- Индекс на процесна сложност (например брой задължителни стъпки от МА до заплащане);

- Индекс на готовност за базирано на резултат финансиране (наличие на регистър, дефинирани крайни точки, интероперабилност, правила за проследяване).

Сравнителен анализ (България спрямо избрани държави)

Сравнението включва:

- „Референтни“ държави с развито ОЗТ/договаряне и висок капацитет (напр. Германия, Франция);
- Държави с доказана практика в регистрово подпомогнати МЕА (напр. Италия);
- Държави от Централна и Източна Европа с близки ресурсни ограничения и прагматични модели (напр. Полша/Чехия/Румъния).

Сравнителни (компаративни) показатели

- Процесни: време по етапи, когато е измеримо чрез публични дати; наличие на ранни/временни механизми; наличие на централизирани регистри.
- Финансови: тип МЕА (финансови/резултатни/разсрочени), наличие на „иновационен коридор“/специален фонд; ниво на публично покритие и ООР натиск (структурни контекстни показатели).
- Организационни: центрови модели, логистика, изисквания за проследяване.

Метод на сравнение

- Количествено сравнение (където е възможно): нормализиране на данните (на глава от населението; като % от общите здравни разходи/БВП; PPP-корекция при международни сравнения).
- Качествено сравнение: структурирана матрица, допълнена с кратки профили и „преносими елементи“ за България.
- Аналитичен синтез: извеждане на типови модели и оценка на приложимостта им спрямо българските ограничения.

Трендов анализ

При наличие на годишни серии се анализират тенденции в:

- публичните разходи за лекарства/болнични лекарства (агрегирано);
- динамиката на бюджетни механизми и отчетни параметри;
- броя/дела на иновативни терапии в определени канали;
- индикатори за достъп (напр. случаи на лечение в чужбина по определени категории като прокси за липса на вътрешен капацитет).
- Годишен темп на промяна (year-on-year growth, %).

Анализ на политики и нормативна рамка (policy analysis)

Систематично събиране и кодиране на нормативни актове, методики, отчети и публични процедури по предварително дефинирани категории: „институция“, „етап“, „условие за достъп“, „условие за плащане“, „данни/проследяване“, „бюджетен контрол“.

Използва се рамка, съчетаваща:

- Policy triangle (контекст-участник-съдържание-процес) за структуриране на здравнополитическите решения;
- оценка по критерии: ефективност, ефикасност, справедливост (equity), осъществимост, устойчивост;

- stakeholder mapping (идентификация на ключови участници: МЗ, НЗОК, НСЦРЛП, ИАЛ, лечебни заведения, професионални организации, пациентски структури) и анализ на интереси/влияние.

Анализът на политиките включва:

- Процесна карта на достъпа (регистрация → ОЗТ(HTA) → ПЛС → договаряне →отпускане→ приложение → проследяване).
- Идентификация на критични места и затруднения
- Формулиране на управленски опции (policy options) за финансиране на ATMP, като за всяка опция се оценяват предпоставки, рискове и ресурсна цена.

Фармакоикономически подходи

Фармакоикономическата компонента има допълнителна роля към основния системен анализ и е насочена към оценка на устойчивостта на бюджета на платеца и към моделиране на ефекта от различни механизми за финансиране на ATMP в български условия. Поради липса на собствени първични клинични данни, моделите се базират на публикувани параметри (цени/диапазони, клинични резултати, честота на нежелани реакции, ресурсна консумация) и на официални публични документи за националната бюджетна рамка и правилата за заплащане. Докладването на фармакоикономическите резултати се базира на ISPOR добри практики за бюджетно въздействие и по CHEERS 2022 за документиране и прозрачност на икономическите анализи.

Бюджетно въздействие (budget impact analysis, BIA)

Цел и перспектива

Бюджетното въздействие (BIA) оценява финансовата промяна за публичния платец при въвеждане на нова терапия, за разлика от разходната ефективност, която оценява стойността на добавената здравна полза. В настоящия дисертационен труд BIA се дефинира от гледна точка на:

- публичен платец (НЗОК и/или държавен бюджет) и
- болничен сектор (когато финансирането се реализира през лечебни заведения за болнична помощ),

като се прави ясно разграничение по канал (ПЛС приложение) и по организационен модел (центрово приложение, лечение в чужбина).

Времеви хоризонт и популация

- Хоризонт: 3-5 години (стандарт за BIA), с допълнителен сценарий „година 1“ за оценка на първоначалното финансово натоварване при „еднократни“ терапии.
- Популация: таргетна популация, дефинирана чрез (а) епидемиология/регистри (където са налични), (б) публикувани оценки, (в) експертно дефинирани допускания, документирани и подложени на чувствителност.

BIA се реализира като „счетоводен“ модел на ниво платец, включващ:

- Разходи за терапията: цена/нетна цена (когато е известна; ако не - диапазон), единичен курс (еднократно или по схема), потенциални отстъпки/споразумения.
- Разходи за приложение и грижи: предтерапевтична подготовка, хоспитализация, мониторинг, съпътстващи медикаменти; специфични разходи при ATMP (афереза, криологистика, лабораторни тестове, ICU при усложнения).

- Разходи за нежелани реакции (AE): честота и цена на управление на ключови тежки събития (напр. CRS/ICANS), базирани на публикации и/или ОЗТ доклади.
- Спестени разходи (cost offsets): избегнати бъдещи разходи от алтернативна терапия/поддържащо лечение, когато има достатъчно основание (и при ясно описани ограничения).

Разходите се групират по година и по сценарий.

Изходни резултати на BIA

- Инкрементално (нетно) бюджетно въздействие изчислено по формулата:

$$\Delta Разходи = Разходи\ с\ ATMP - Разходи\ без\ ATMP$$

- Разход/пациент/година и общ разход/година при N пациенти.
- Прагова оценка за поносимост: брой лекувани пациенти при фиксиран бюджетен коридор или при лимит на растеж на разходите (в зависимост от наличните национални правила/механизъм).

Сценариен анализ (основен спрямо алтернативи за финансиране)

Сценариният анализ моделира как различни финансови механизми променят годишната бюджетна експозиция и риска за платеца. Базовият и алтернативните сценарии се дефинират така, че да са сравними и прозрачни.

Основен сценарий („статукво“)

- Първоначално (upfront) плащане (еднократно) при прилагане на терапията;
- финансиране по наличния канал (НЗОК/болничен бюджет/индивидуален механизъм);
- без формализирано условие, базирано на резултат (или с минимални изисквания за проследяване).

Алтернативни сценарии за финансиране

Моделират се поне три реалистични алтернативи, извлечени от международната практика и съобразени с българските инструменти:

(S1) Финансово МЕА с таван (на англ. „cap“) и/или обем-цена (price-volume)

- определя се максимална годишна експозиция за платеца;
- над тавана производителят поема разход/предоставя допълнителна отстъпка.

(S2) Разсрочено плащане (pay-over-time/annuity)

- общата цена се разделя на 3-5 годишни вноски;
- опционално: „стоп на вноски“ при доказан неуспех/липса на ефект (условно продължаване).

(S3) Споразумение, базирано на резултат (плащане при резултат)

- дефинират се крайни точки и времеви интервали (напр. 12 и 24 месеца);
- плащането е частично/етапно или включва възстановяване при неуспех;
- изисква регистър/данни за проследяване.

(S4) Специален „иновационен коридор“/фонд

- определя се отделен бюджетен ред за АТМР (централизирано), който може да комбинира S1-S3;
- целта е намаляване на риска от изтласкване на други разходи и подобряване на предвидимостта.

За всеки сценарий се оценяват: годишна експозиция, административни изисквания (данни, договори, контрол), риск от забавяне, и очакван ефект върху броя пациенти с навременен достъп.

Анализ на чувствителността (еднопосочен/вероятностен анализ)

Еднопосочен анализ

Поотделно се варират ключови параметри в предварително дефинирани диапазони:

- брой пациенти годишно (±50% или 1-N при редки заболявания);
- нетна цена на терапията (±20-30%);
- честота на тежки усложнения и нужда от ICU;
- процент на „отпадане“/неуспех (non-response) при условия, базирани на резултат;
- дял на разсрочване и дисконтов фактор при ануитетни модели.

Вероятностен анализ

Комбинират се неблагоприятни/благоприятни допускания, за да се оцени най-лош и най-добър сценарий:

- висока цена + голям брой приложения + по-висока честота на усложнения;
- по-ниска нетна цена (след отстъпка) + контролирано включване + по-висок процент траен ефект.

Етични съображения

Настоящото изследване е базирано изцяло на вторични източници и не включва първично събиране на клинични данни, пряк контакт с пациенти или интервенции. Следователно етичните и правните съображения са насочени основно към правилно използване на публични данни и документи, защита на личните данни при евентуално наличие на идентифицируема информация и прозрачност, и избягване на конфликт на интереси.

АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Европейски тенденции при АТМР

Брой и типове терапии, одобрени от ЕМА (по години/категории)

За целите на настоящия анализ „одобрени АТМР“ са АТМР с издадено разрешение за употреба (Marketing authorizations, МА) в ЕС след научна оценка в рамките на ЕМА/Комитета за иновативни терапии и последващо решение на Европейската комисия. Източникът за броя, типа и датата на авторизация е официалният списък „List of authorised ATMPs“ в CAT quarterly highlights (доклад юни-ноември 2025) [29].

Към ноември 2025 са идентифицирани 30 АТМР с издадена МА в периода 2009-2025 г. По регулаторна категория доминират генните терапии - 21/30 (70.0%), следвани от соматични клетъчни терапии - 5/30 (16.7%), и тъканно-инженерни продукти - 3/30 (10.0%), като MACI е отбелязан като TEP/комбиниран АТМР .

Таблица 1. Одобрения на АТМР в ЕС по години и тип (2009-2025)*

Година	GTMP	CTMP	TEP	TEP/комбинирани	Общо нови МА
2009	0	0	1	0	1
2012	1	0	0	0	1
2013	0	1	0	1	2
2015	1	0	1	0	2
2016	1	1	0	0	2
2017	0	0	1	0	1
2018	3	1	0	0	4
2019	1	0	0	0	1
2020	3	0	0	0	3
2021	2	0	0	0	2
2022	4	1	0	0	5
2023	1	0	0	0	1
2024	2	0	0	0	2
2025**	2	1	0	0	3

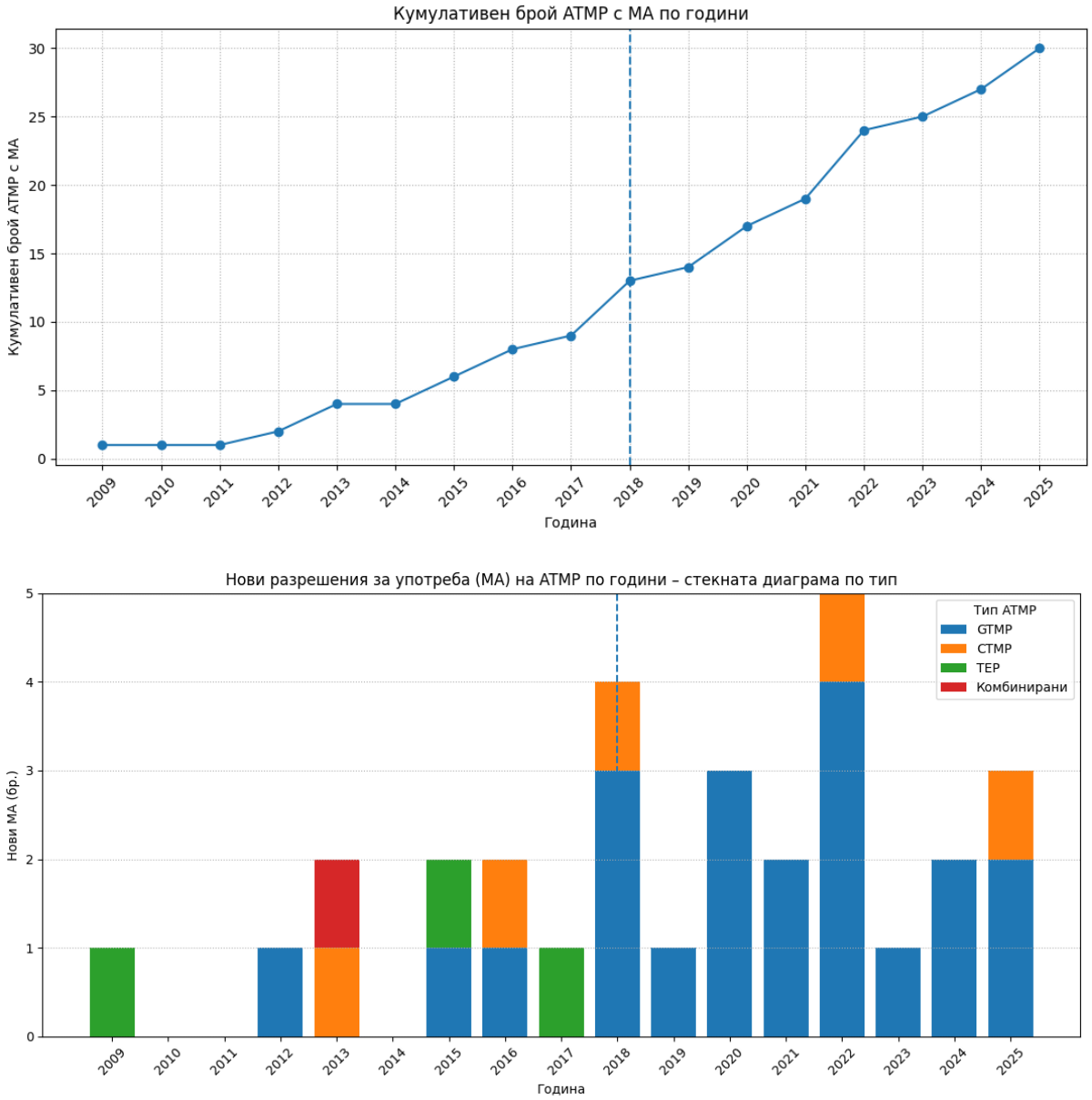
**По „List of authorised ATMPs“ (CAT quarterly highlights, юни-ноември 2025). Категории: GTMP - генни терапии; CTMP - клетъчни терапии; TEP - тъканно-инженерни; TEP/combined - комбиниран АТМР (MACI).*

***За 2025 г. са включени продуктите с издадена МА до 25.08.2025 (Vyjuvek, Aucatzyl, Zemcelpro). В списъка е отразен и продукт с „Opinion Nov. 2025“ (Waskyra), който не се брои като издадена МА.*

Налице е отчетливо увеличение след 2018 г. - през 2009-2017 г. са одобрени 9 АТМР, докато през 2018-2025 г. - 21 АТМР.

Значима част от продуктите с ранно одобрение са с прекратена/оттеглена/неподновена МА (напр. Chondrocelect, Glybera, MACI, Provenge, Zalmoxis, Alofisel, Zynteglo, Skysona, Beqvez) - 9/30 според статуса/коментара в списъка, което подчертава, че регулаторното одобрение не е равнозначна на устойчив пазарен и реимбурсен достъп.

Ранните одобрения (2009-2017 г.) включват относително повече тъканно-инженерни и клетъчни продукти, докато след 2018 г. растежът е предимно от генни терапии, включително клетъчни продукти с генетична модификация (напр. CAR-T, класифицирани като GTMP в списъка) (Фигура).



Фигура 1. А. Линейна графика на кумулативния брой ATMP с MA по години; В. Стекната колонна диаграма на новите MA по години, разделени по тип (GTMP/CTMP/TEP/комбинирани).

Основни показания и терапевтични области

В структурен план портфолиото се характеризира с ясно изразена концентрация в заболявания с високи неудовлетворени медицински нужди, което се отразява и във високия дял терапии със статут „лекарство сирак“ (orphan medicinal product) - 23/30 (76,7%), както и терапии, преминали през ускоряващи инструменти като PRIME - 17/30 (56,7%). На табл. 2 е представено разпределение на ATMP по терапевтични области.

Таблица 2. Разпределение на ATMP по терапевтични области (ЕС; n = 30; класификация по основна индикация)

Терапевтична област	n	Дял (%)	Продуктови наименования
Онкохематология и трансплантация	12	40,0	Yescarta, Kymriah, Tecartus, Abecma, Carvykti, Breyanzi, Ebvallo,

			Aucatzyl, Zemcelpro, Zalmoxis, Imlygic, Provenge
Наследствени хематологични/коагулационни заболявания	5	16,7	Zynteglo, Casgevy, Roctavian, Hemgenix, Beqvez
Неврология (редки генетични заболявания)	4	13,3	Zolgensma, Libmeldy, Skysona, Upstaza
Ортопедия/хрущялна регенерация	3	10,0	Chondrocelect, MACI, Spherox
Офталмология	2	6,7	Luxturna, Holoclar
Дерматология/рани	1	3,3	Vyjuvek
Гастроентерология	1	3,3	Alofisel
Метаболитни заболявания	1	3,3	Glybera
Имунодефицити	1	3,3	Strimvelis

Заб.: Разпределението е изведено върху списъка на разрешените ATMP на EMA/CAT (вкл. терапии с оттеглено/прекратено разрешение, отбелязани в списъка).

Онкохематология и трансплантация

Най-голямата група индикации в ЕС е в онкохематологията, където ключов двигател са персонализираните клетъчни продукти, предимно CAR-T терапии за В-клетъчни малигнености и мултиплен миелом. Типични примери са:

- Yescarta - за дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (DLBCL) и други високорискови В-клетъчни лимфоми [30].
- Kymriah - за В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ALL) и DLBCL/фоликуларен лимфом при възрастни [31].
- Aucatzyl - CAR-T продукт за рецидивираща/рефрактерна В-клетъчна прекурсорна ALL при възрастни [32].

Паралелно с CAR-T, в този клъстер попадат и ATMP, свързани с трансплантационна/посттрансплантационна онкохематология:

- Ebvallo - за EBV-позитивно посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (EBV+ PTLD) [33].
- Zemcelpro - клетъчна терапия за възрастни с хематологични малигнености, нуждаещи се от алогенна хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация (allo-HSCT) при липса на подходящ донор [34].
- Zalmoxis (с последващо оттегляне на разрешението, отбелязано в списъка) - като адювантна терапия при хаплоидентична HSCT при високорискови хематологични малигнености [35].

В рамките на онкологичната част на групата присъстват и индикации при солидни тумори:

- Imlygic - при нерезектабилен меланом [36].

Онкохематологията има най-голям дял от ATMP портфолиото, най-вероятно поради няколко причини:

(1) клиничният ефект често е измерим в краткосрочен хоризонт (ремисия/рецидив);

(2) има възможност за сравнително ясни крайни точки и проследяване;

(3) съществува инфраструктура в големите центрове за трансплантация и високоспециализирана онкохематология, която може да бъде надградена за нуждите на ATMP.

Наследствени хематологични и коагулационни заболявания

Втората по значение група индикации са наследствените (неонкологични) хематологични и коагулационни заболявания, където ATMP са насочени към функционално излекуване или дългосрочно редуциране на нуждата от хронична заместителна терапия/трансфузии:

- Casgevy - първа генна редакция (gene editing) за трансфузионно зависима β-таласемия (TDT) и сърповидно-клетъчна болест (SCD) [37].
- Zynteglo - за TDrT при определени генотипове [38].
- Roctavian - генна терапия за тежка хемофилия A [39].
- Hemgenix и Beqvez - генни терапии за хемофилия B [40], [41].

В тази група икономическата оценка (HTA) и планирането на бюджета са силно зависими от допускания за продължителност на ефекта и от избора на подходящ компаратор (напр. модерни профилактични режими, включително нефакторни терапии при хемофилия), което директно влияе върху предпочитания модел за заплащане (еднократно срещу разсрочено/обвързано с резултати).

Неврология

Неврологичните индикации са концентрирани при редки, високофатални или инвалидизиращи заболявания, където времето до лечение е критично:

- Zolgensma - за спинална мускулна атрофия (SMA) [42].
- Libmeldy - за метахроматична левкодистрофия (MLD) [43].
- Skysona - за ранна церебрална адренолевкодистрофия (CALD) [44].
- Upstaza - за дефицит на ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC) [45].

При тези индикации изискванията към ранна диагностика (скрининг/генетична верификация), насочване към център и логистика често са определящи за реалния достъп, т.е. регулаторното одобрение не се трансформира автоматично в клинична достъпност.

Регенеративна медицина и тъканно инженерство

По-ранните ATMP в ЕС са свързани с регенеративна медицина:

- Spherox - за симптоматични дефекти на коленния хрущял [46].
- Holoclar - за лимбална стволовоклетъчна недостатъчност вследствие на очни изгаряния [47].

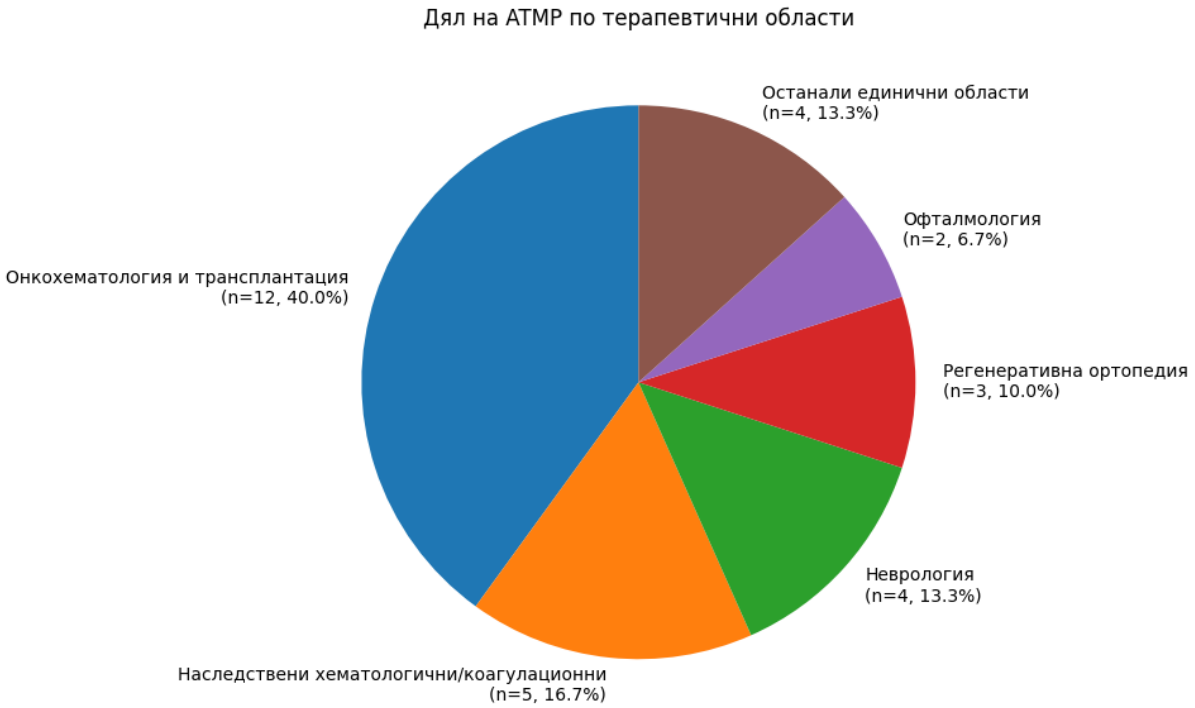
Списъкът на EMA/CAT показва, че част от по-ранните тъканно-инженерни продукти (напр. Chondrocelect, MACI) са с прекратено/неподновено разрешение, което индиректно подчертава, че устойчивостта на тези модели изисква едновременно клинична ефективност, производствена стабилност и икономическа жизнеспособност.

Други области

Макар и с малък относителен дял, тези индикации имат висока здравнополитическа значимост, тъй като често касаят малки пациентски популации, висока тежест на заболяването и ограничени алтернативи:

- Vyjuvek - локална генна терапия за рани при дистрофична епидермолиза булоза (DEB) [48].
- Alofisel - клетъчна терапия за комплексни перианални фистули при болест на Crohn (с последващо оттегляне от пазара в ЕС, отбелязано от EMA) [49].
- Strimvelis - за тежък комбиниран имунодефицит поради ADA-дефицит (ADA-SCID) [50].

На Фигура е представен дялът на ATMP по терапевтични области.



Фигура 2. Кръгова диаграма, показваща дела на ATMP по терапевтични области

Модели за финансиране в ЕС - картографиране

MEA/risk-sharing/outcomes-based - честота и типология

Картографирането на моделите за заплащане на иновативни терапии в Европа показва доминиране на договорни инструменти за управляем достъп (MEA), като финансовите схеми са значително по-разпространени от схемите, обвързани с резултати (outcomes-based/performance-based). Това се обяснява с комбинацията от:

- необходимост за бърз достъп при незадоволени медицински нужди;
- висока цена и бюджетен натиск;
- ограничена реална възможност за рутинно измерване и валидиране на крайни клинични резултати в кратък хоризонт.

По данни от преглед на OECD върху MEA в държави членки на OECD и ЕС (обобщаващ публични източници, експертна анкета и интервюта), към 2019 г. MEA са използвани (или са били използвани в миналото) в най-малко 28 от 41 държави, членуващи в OECD и/или ЕС [51]. В същия анализ се подчертава, че:

- финансови MEA (без формално обвързване на плащането с клиничен резултат) са/са били налице в поне две трети от разгледаните държави;

- performance-based MEA са по-рядко срещани и в повечето държави са с малък обхват (под 10 продукт/индикация двойки), с изключения като Англия и Италия, където делът им е значително по-висок.

В рамките на набор от 14 държави с налична сравнима информация, OECD отчита, че плащане според отговор/резултат на ниво пациент е най-честият дизайн, докато реимбурсиране при генериране на допълнителни доказателства е вторият най-чест дизайн.

България фигурира сред държавите, в които се използват MEA, като в таблицата на OECD е отбелязано, че MEA са изисквани за всички нови лекарства, покривани от 2015 г.

В практиката терминът „споделяне на риска“ (risk-sharing) се използва неоднозначно: в част от държавите обозначава финансови отстъпки/тавани, а в други - връщане на средства при липса на отговор (т.е. outcomes-based). Поради това в този анализ се прилага функционална класификация, изведена от OECD и съвременни прегледи на европейския опит (Таблица).

Таблица 3. Таксономия на MEA и свързаните механизми за плащане при ATMP

Група	**Подтип (пример)**	**Платежна логика**	**Основна цел**	**Тип данни/условие**
Финансови MEA	конфиденциални отстъпки; цена/обем (price-volume); бюджетни тавани; cost-sharing	намаляване на нетната цена/ограничаване на бюджета	достъп + бюджетен контрол	административни/обемни данни
Базирани на резултат MEA	Заплащане за резултат (refund/money-back при неуспех); условно продължаване (conditional treatment continuation)	плащане само при постигнат критерий/връщане при непостигане	контрол на клинична и финансова несигурност	клинични критерии, проследяване
CED	временно покритие срещу генериране на RWE и преоценка	временно финансиране + бъдеща преоценка	намаляване на доказателствена несигурност	регистри/наблюдателни данни
Разсрочени вноски при	разсрочени вноски, активирани при	плащане „на траншове“ при устойчив ефект	управление на еднократна висока цена	дългосрочно проследяване

постигнат резултат	междинни/крайни резултати			

Емпиричен срез за честотата на основните дизайни, базирани на резултати (на база експертни интервюта в OECD прегледа) показва: базиран на ниво пациент PbR е наличен в 8 държави; базиран на популация CED - в 6 държави; други дизайни (CTC и др.) - по-рядко.

CAR-T терапиите се очертават като моделна група ATMP, при която европейските платци експериментират с базирани на резултати решения. В обзор на схемите в EU5 (Франция, Германия, Италия, Испания, Обединеното кралство) за две ранни CAR-T терапии (референтен период - последно тримесечие на 2019 г.) е показано следното разпределение на подходите:

- Франция и Обединеното кралство - CED/събиране на допълнителни данни и последващи преоценки;
- Германия – базирани на резултат обратни плащания (отстъпки/обратни плащания, свързани с индивидуални резултати);
- Италия и Испания - outcomes-based staged payments (разсрочени плащания, обвързани с резултат) [52].

В подкрепа на инфраструктурната възможност за базирани на резултат MEA, Италия се откроява с институционализирана система от национални регистри, управлявани от AIFA: в анализ на 15-годишен период са описани 283 регистъра, включително регистри с финансови схеми и заплащани за резултат договорености, като архитектурата се финансира от производителите, но се управлява от агенцията [53].

Роля на регистри и RWD за плащане по резултат

Плащането, обвързано с резултат (outcomes-based/performance-based), при ATMP изисква оперативна инфраструктура за RWD, която да позволява:

(1) дефиниране на измерим резултат;

(2) валидирано проследяване във времето;

(3) одитируемост и прозрачност на правилата за плащане/ възстановяване.

В OECD прегледа на базираните на резултат MEA е подчертано, че тези договори са насочени към управление на бюджетния риск и/или несигурността чрез плащане само при отговор или чрез CED, но практическата им реализация зависи от наличието на работещи регистри и процеси [51].

Регистрите в контекста на плащане по резултат имат четири основни функции:

- Регистър за уместност (appropriateness registry) - удостоверява, че пациентът отговаря на критериите за включване (диагноза, линия терапия, биомаркери), т.е. предотвратява нецелесъобразна употреба;
- Регистър за резултати (outcomes registry) - събира и валидира крайни точки (напр. ремисия, преживяемост без събитие, функционален статус) в предварително дефинирани времеви точки, които са тригери за плащане/възстановяване;
- Регистър за безопасност - систематично отчита тежки нежелани реакции и усложнения.

- Финансово-административен модул - свързва клиничния резултат с договорната клауза (напр. частично/етапно плащане, обратно плащане при липса на отговор, спиране на вноски при разсрочено плащане).

В европейската практика RWD за базираните на резултат MEA се извличат от комбинация от:

- Болнични информационни системи (EHR) - силни за клинични детайли, но изискват стандартизация и интероперабилност;
- Административни/платежни данни (claims) - силни за проследяване на ресурси и разходи, но често с ограничени клинични крайни точки.
- Национални/индикационни регистри - най-подходящи, защото са проектирани около конкретни критерии и крайни точки, но изискват устойчиво управление и ресурс.

От регулаторна перспектива EMA поддържа рамка за използване на RWE, включително чрез DARWIN EU, която цели по-бързо генериране на доказателства от реалната практика на европейско ниво. Това подпомага употребата на медикаментите (lifecycle evidence), но не замества националните механизми, необходими за договорно плащане по резултат [54].

В България е налична институционална рамка за проследяване на ефекта от терапията, администрирана от НСЦРЛП, при която лечебните заведения събират информация и я предоставят чрез автоматизиран трансфер от болничните информационни системи. Това е ключов резултат в контекста на ATMP, тъй като по принцип създава основа за преминаване от чисто финансови отстъпки към договори с измерими резултати, при условие че се дефинират подходящи крайни точки и се осигури качество/одитируемост на данните [55].

България - регулаторни и организационни механизми

Процедурна карта за включване и финансиране

В резултат на настоящия анализ се реконструира процедурна карта (process map) на „стандартния“ път за достъп до иновативни терапии (вкл. ATMP) в България, както и на алтернативните/мостови канали при липса на устойчив реимбурсен маршрут. Картата обединява нормативната рамка, публичните регистри и публикуваните процедури на ключовите институции.

„Стандартен“ път: разрешение за употреба → ОЗТ/цена → ПЛС → договаряне → реално заплащане и приложение

Етап 1. Разрешение за употреба и национален регулаторен надзор

Изходна точка е централизирано разрешение за употреба на ниво ЕС, последвано от национални функции по надзор/внос/дистрибуция и фармаковижиланс чрез ИАЛ.

Етап 2. Оценка на здравна технология и оценка на стойността

За лекарствени продукти с ново INN (и определени разширения) се изготвя ОЗТ съгласно действащата рамка, като в българския модел ключовата институционална роля е при НСЦРЛП.

Етап 3. Регулиране/регистриране на цена и включване в ПЛС

Следва решение за цена/реимбурсен статус и включване в ПЛС (публичен регистър), като приложението в ПЛС е критичен „разклонител“, определящ канала на

финансиране (напр. заплащане от НЗОК, от болнични бюджети или по специфични режими).

Етап 4. Договаряне и бюджетни условия (когато плащането е през НЗОК)

За реално заплащане често се изисква централизирано договаряне на отстъпки/условия, както и прилагане на механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета (вкл. методики за конкретни години). При АТМР това е ключов етап, тъй като управлява бюджетния риск, но може да добави време до достъп.

Етап 5. Реално приложение в лечебната практика и отчетност

Последният етап включва: организационна готовност (център/екип), логистика (доставка/съхранение), клинични критерии и отчетност към платеца по приложимите правила за заплащане.

Етап 6. Проследяване на ефекта и постмаркетингов контрол

При част от терапиите се активира рамка за проследяване на ефекта от терапията (outcome tracking), която е предпоставка за управляем достъп и споразумения, базирани на резултат, при наличие на достатъчно качество и стандартизация на данните.

Разклонители по канал на финансиране в ПЛС

Клон А: ПЛС + НЗОК (реимбурсация)

Типично при продукти, позиционирани за заплащане от НЗОК (в зависимост от приложението/условията). Изисква съответствие с Наредба № 10/2009 и договорни условия/отстъпки, когато са приложими.

Клон В: Болнични бюджети (плащане през лечебни заведения)

При болнично позициониране в ПЛС и/или когато терапията е центрово-зависима и изисква хоспитализация/ресурс. Реалният достъп е чувствителен към вътрешни лимити и организационен капацитет.

Клон С: Извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (индивидуални механизми)

При невъзможност за осигуряване по стандартните маршрути се прилагат индивидуални механизми по чл. 82 от Закона за здравето, детайлизирани в Наредба № 2/2019 (вкл. лечение в страната/чужбина при условия).

„Мостови“ и допълнителни канали

(1) Специална поръчка/лечение с неразрешени или недостъпни продукти - Наредба № 10/2011 регламентира реда за лечение на конкретен пациент с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти по специална поръчка за болнично заведение и свързани режими.

(2) Състрадателна употреба (compassionate use) - при определени условия се използват програми за състрадателна употреба, структурирани и съгласувани по реда, публикуван от ИАЛ.

(3) Клинични проучвания - клиничните проучвания остават важен канал за ранен достъп и натрупване на опит, проследим чрез публичните регистри на ИАЛ и европейската рамка (CTIS/регламент).

На табл. 4 е представена възможна процедурна карта.

Таблица 4. Процедурна карта

Етап	Водеща институция	Основен изход	Типични критични места при АТМР
1. Разрешение/надзор	ЕМА/ЕК; национално - ИАЛ	МА + национален надзор	постмаркетингови условия; профил на безопасност
2. ОЗТ/НТА	НСЦРЛП (рамка за ОЗТ)	доклад/резюме + решение	висока несигурност; малка популация; компаратор
3. Цена + ПЛС	НСЦРЛП	включване в ПЛС + приложение	избор на канал (Прил. 1/2/3); срокове
4. Договаряне	НЗОК (когато е приложимо)	отстъпки/условия + бюджетен механизъм	продължителни преговори; конфиденциалност; лимити
5. Реално приложение	ЛЗ/центрове + платец	лечение + отчетност	логистика; центров капацитет; пътеки/процедури
6. Проследяване	НСЦРЛП/ИАЛ/НЗОК	Проследяване на резултат + корекции	липса/непълнота на RWD; одитируемост

Налични инструменти за договаряне/контрол на разходите

Проучването показва, че в България контролът на публичните разходи за лекарствени продукти се реализира чрез комбинация от ценови регулации, договаряне на отстъпки и годишни механизми за възстановяване на превишени средства, допълнени от инструменти за проследяване на употреба/ефект и нормативно определени условия за заплащане [15], [56], [57].

Ценови инструменти: регулиране на цените и референтни стойности

- Външно референтно ценообразуване (external reference pricing, ERP) и правила за регулиране/регистриране на цени на лекарствените продукти, включвани в ПЛС и заплащани с публични средства - уредени в Наредбата за цените на лекарствените продукти (ПМС №97/2013 и последващи изменения).
- Вътрешни референтни стойности и публични параметри в ПЛС (вкл. референтна стойност/DDD и групиране по ATC/INN), които създават база за контрол върху нивата на заплащане и сравнимост в рамките на терапевтични групи.

Договаряне на отстъпки (rebates) с притежатели на разрешение за употреба

Наредба №10/2009 въвежда договаряне на отстъпки между НЗОК и притежателите на разрешение за употреба/упълномощени представители като централен инструмент за намаляване на нетната цена и управление на разходите.

Механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета (payback/clawback при превишение)

Ключов инструмент за контрол на разходите е Механизмът, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, приложим за съответната година, който се подкрепя от годишна Методика за прилагане [58]. За 2025 г. в публикуваната

Методика е формулиран принципът, че притежателите на разрешения за употреба на лекарствени продукти, реимбурсирани напълно или частично от НЗОК, възстановяват превишените средства над определените целеви стойности в бюджета на НЗОК (т.е. механизъм тип „payback“). Практическата роля на този инструмент при високостойностни терапии е, че позволява:

- предварително дефиниране на целеви средства/лимити (на системно ниво);
- последващо финансово изравняване при превишение чрез възстановяване от ПРУ по алгоритъм, описан в методиката за съответната година.

„Условия и ред“ и индивидуални договори за заплащане

НЗОК публикува и прилага „Условия и ред“ за сключване на индивидуални договори за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 1 от ЗЛПХМ, включително редакции, обнародвани в ДВ (ДВ, бр. 109/2024) и последващи изменения/допълнения [59]. Тези документи функционират като инструмент за контрол чрез:

- стандартизирани договорни клаузи (страни, отчетност, срокове);
- формализирани изисквания за заплащане и документооборот (което редуцира вариабилността и непредвидени разходи).

Проследяване на ефекта от терапията като инструмент за управление на несигурността

Като допълващ инструмент с потенциална приложимост при споразуменията за споделяне на риска, базирани на резултат е рамката за проследяване на ефекта от терапията, администрирана от НСЦРЛП. Публикуваната процедура изрично посочва, че лечебните заведения събират информация за конкретния лекарствен продукт и ежедневно я предоставят чрез автоматичен трансфер от болничната информационна система [60]. Това представлява налична RWD инфраструктура, която може да подпомага договорни решения и последващи преоценки. В табл. 5 са систематизирани наличните инструменти за контрол на разходите.

Таблица 5. Налични инструменти за контрол на разходите

Инструмент	**Тип контрол**	**Основен носител**	**Тип данни**	**Релевантност за АТМР**
Регулиране/регистриране на цени; ERP	входна цена	НСЦРЛП (цени)	ценови референции	висока (но ограничена при уникални терапии)
ПЛС и референтни стойности	нива на заплащане/групиране	НСЦРЛП (ПЛС)	PLS/DDD/ATC	средна-висока
Договаряне на отстъпки (rebates)	нетна цена	НЗОК	договорни/финансови	висока (най-използваемият финансов лост)
Механизъм + Методика (payback при превишение)	общ бюджетен риск	НЗОК	разходни отчети	висока (системен предпазител)

Индивидуални договори („Условия и ред“)	процедурен контрол/отчетност	НЗОК	договорни/адм.	средна (критична за изпълнение)
Проследяване на ефекта (RWD)	несигурност/реална употреба	НСЦРЛП + ЛЗ	клинични + адм.	потенциално висока (за outcomes-based)

Организационен капацитет

Организационният капацитет за прилагане на иновативни терапии в България се детерминира от три взаимосвързани компонента:

(1) центров модел и концентрация на експертиза;

(2) инфраструктура за проследяване на ефекта в реални условия;

(3) стандартизирана отчетност и обмен на данни.

Анализът показва, че нормативно-организационни елементи съществуват, но са фрагментирани, а при част от високоспециализираните услуги се наблюдават капиталови и кадрови дефицити, които пряко влияят върху достъпа до АТМР.

Центров модел: обозначени експертни центрове и концентрация на експертиза

В България е наличен институционализиран механизъм за обозначение на експертни центрове по редки заболявания, отразен в публичен регистър, който съдържа данни за лечебното заведение, ръководителя и датата на обозначаване по конкретни групи редки заболявания. Регистърът демонстрира реална концентрация на експертиза в университетски и високоспециализирани структури (напр. УМБАЛ „Александровска“, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, МБАЛНП „Св. Наум“, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна), което е принципно съвместимо с изискванията за центрово прилагане на АТМР [61].

Ролята на Комисията по редки заболявания към МЗ включва:

- становища по включване на заболявания в списъка на редките заболявания;
- предложения за обозначение на експертни центрове;
- оценка на дейността на Националния регистър на пациентите с редки заболявания и на експертните центрове/референтни мрежи. Това е важен организационен стълб, тъй като АТМР в Европа са концентрирани именно в редки и високонуждаещи се показания, при които центровият модел е условие за безопасност, качество и контрол.

В резултат наличният центров механизъм е по-напреднал в областта на редките заболявания, но не представлява сам по себе си специфична АТМР акредитация. За АТМР (особено *ex vivo* клетъчни терапии) са необходими допълнителни функционални критерии (апаратура, денонощна готовност, мултидисциплинарни екипи, интензивен сектор, верига на доставка), които в българските публични регистри не са стандартизирани като единен паспорт на центъра.

Българската система разполага с нормативно дефиниран инструмент за проследяване на ефекта от терапията като източник на данни от реалната практика, което е ключово за управляем достъп и потенциални договори, базирани на резултат при високонесигурни и високостойностни терапии. От действащата уредба следват няколко организационно значими изисквания:

- Проследяването се извършва от лечебни заведения за болнична помощ и други лечебни заведения по Закона за лечебните заведения, в които има структури по профила на заболяването;
- Лечебните заведения осигуряват интеграция на болничната информационна система с тази на НСЦРЛП в определените срокове и ежедневно подават структурирани данни за проследяване на ефекта, които НСЦРЛП събира, съхранява и анализира.

При заявления/процедури, свързани с включване/промяна и при постановяване на проследяване, НЗОК/МЗ в становището си задължително посочват лечебните заведения, в които ще се проследява ефектът, както и условия/критерии и прогнозен брой пациенти.

В резултат проследяването на ефекта представлява наличен организационен механизъм за RWD, който може да подпомогне договаряне, преоценка и управление на несигурността. В същото време изискванията за съвместимост и ежедневен трансфер правят системата зависима от дигиталната зрелост на болничните информационни системи и от стандартизацията на дефинициите за крайни точки.

Националната здравноинформационна система (НЗИС) е дефинирана като единна среда за обмен на медицински данни, която задава единен формат и кодифициране на терминологията в общи номенклатури. Това е принципно релевантно за ATMP, тъй като проследяването на резултати и отчетността по договори изискват интероперабилност и стандартизирани данни [62]. Така дигиталната инфраструктура съществува като основа, но приложението ѝ за ATMP изисква целенасочено проектиране на набори от данни (minimum datasets), одитируемост и връзка между клинични резултати и платежни събития.

Публична информация на НЗОК относно възможностите за лечение в чужбина изрично посочва, че заплащане може да се обоснове при необходимост от мултидисциплинарен подход и наличието на специализирани центрове, каквито липсват в България в определени области (напр. специализирани центрове за детска чернодробна/бъбречна трансплантация и трансплантация на стволови клетки при деца). В същия контекст е даден пример за терапии/методи като CAR-T клетъчна терапия като част от спектъра високоспециализирани интервенции, които могат да наложат лечение извън страната [18]. Така при част от индикациите (особено педиатрични и/или изискващи изключително висока технологична и организационна готовност) центровият капацитет остава ограничение, което трансформира проблема „финансиране на ATMP“ в проблем „финансиране + логистика + достъп до център“. На табл. 6 е представена матрица на готовност за ATMP на организационно ниво.

Таблица 6. Матрица на готовност за ATMP на организационно ниво

Домейн	**Минимални елементи в центъра**	**Налични публични опори в България**
Центров модел	обозначен център/структура по профила; мултидисциплинарност	регистър на експертните центрове по редки заболявания; комисия по редки заболявания
Проследяване (RWD)	дефинирани критерии; съвместимост ИС; ежедневен трансфер	нормативна рамка за проследяване на ефекта; изискване за съвместимост и ежедневен трансфер

Отчетност/интероперабилност	единни формати; терминологични номенклатури; регистри	НЗИС като единна среда за обмен и стандартизация; стратегическа рамка за регистри и ЕЗЗ
Капацитетни дефицити	липсващи специализирани центрове в отделни области	критерии на НЗОК, които изрично посочват липса на определени специализирани центрове

Динамика на лекарствените разходи и мястото на иновациите

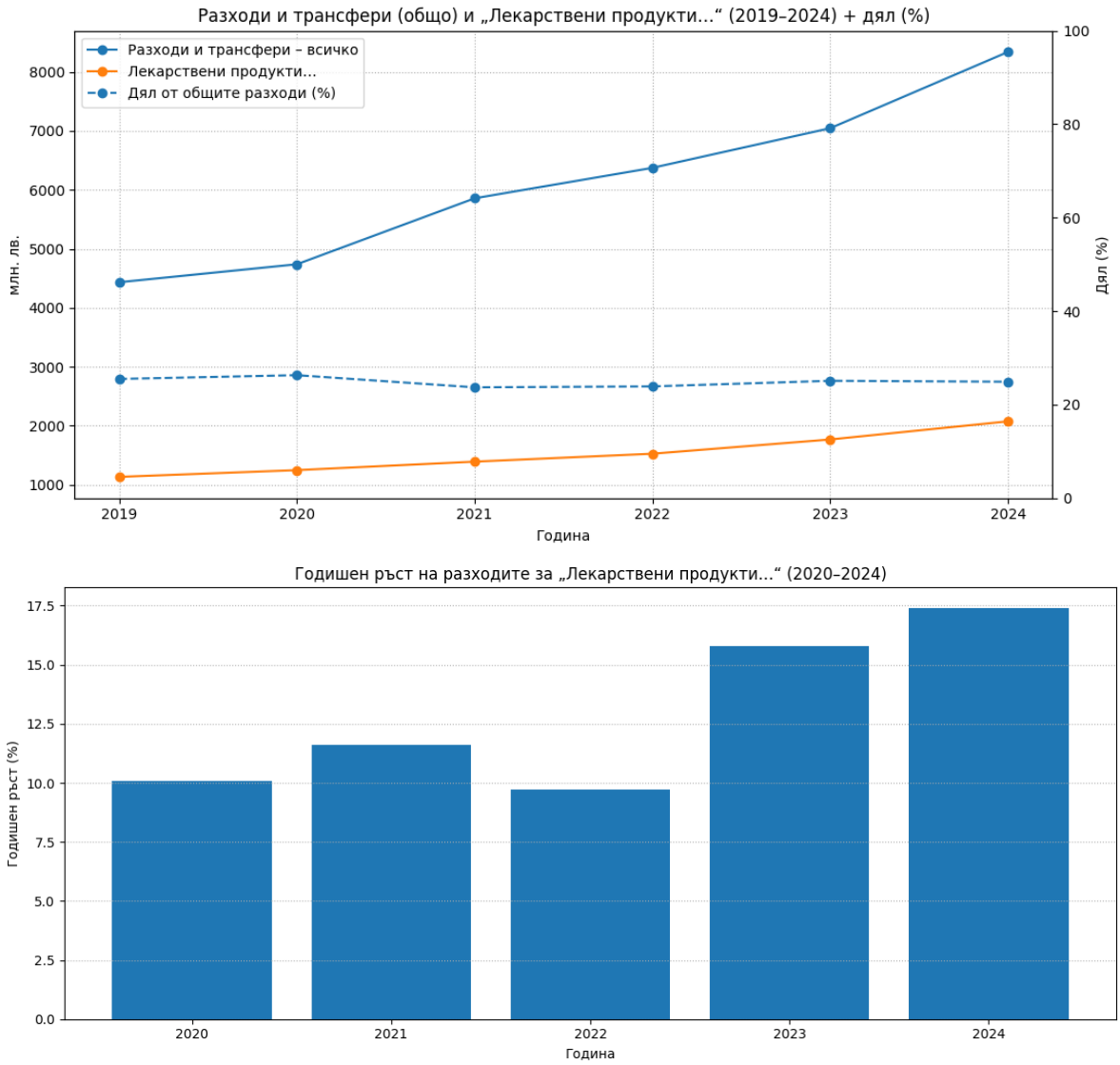
Публичните разходи за лекарствени продукти (в широкия смисъл на бюджетния ред на НЗОК за „лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели“) са сред най-динамичните пера в здравноосигурителните плащания и представляват структурен фактор за устойчивостта на системата. За периода 2019-2024 г. общите разходи и трансфери по отчет на НЗОК нарастват от 4 433,6 млн. лв. до 8340,2 млн. лв. (+88,1%), като паралелно с това разходите по перото за лекарства/свързани продукти нарастват от 1 132,0 млн. лв. до 2 074,1 млн. лв. (+83,2%) (Таблица).

Таблица 7. Динамика на разходите на НЗОК и перото „лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни“ (2019-2024 г.; отчетни данни)

Година	**Разходи и трансфери - всичко (млн. лв.)**	**„Лекарствени продукти…“ (млн. лв.)**	**Дял от общите разходи (%)**	**Годишен ръст на перото (%)**
2019	4 433,6	1 132,0	25,5	-
2020	4 738,2	1 246,2	26,3	10,1
2021	5 857,3	1 390,6	23,7	11,6
2022	6 373,9	1 524,8	23,9	9,7
2023	7 046,4	1 766,4	25,1	15,8
2024	8 340,2	2 074,1	24,9	17,4

Източник: отчетни данни и изчисления по публикуваните серии за НЗОК.

Делът на лекарственото перо в общите разходи остава относително стабилен (около 24-26%), но абсолютният ръст е значим. След ускорението през 2023 г. (15,8% спрямо 2022 г.) темпът на нарастване се запазва и през 2024 г., когато перото нараства с приблизително 17,4% спрямо 2023 г. На ниво структура на здравноосигурителните плащания именно болничната помощ и лекарствените продукти формират най-големите приноси към годишното увеличение в абсолютна стойност, което е индикатор за концентрация на разходния натиск в технологично-интензивни и високостойностни сегменти (Фигура).



Фигура 3. Графика за периода 2019-2024 г. за А: „Разходи и трансфери - всичко“; В: „Лекарствени продукти…“.

През 2024 г. нетният отчетен разход по ред 1.1.3.5 достига приблизително 2 074,1 млн. лв., което съответства на около 24,9% от общите разходи и трансфери на НЗОК за годината. В изпълнението се открояват три разходно-водещи подкомпонента, които функционално представляват основната част от иновативното лекарствено потребление:

- Домашно лечение, назначено с протокол (ЛП основна група „А“) - отчетен разход 690,9 млн. лв. (99,6% от плана), ръст +13,4% спрямо 2023 г.
- Домашно лечение без протокол (ЛП основна група „Б“) - отчетен разход 376,7 млн. лв. (100% от плана), ръст +14,0% спрямо 2023 г.
- Лекарствени продукти в болничната помощ, заплащани извън стойността на медицинските услуги (ЛП в БМП; основна група „В“) - отчетен разход 899,3 млн. лв. (99,8% от плана), ръст +18,5% спрямо 2023 г.

НЗОК прилага „Механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост“, при който нетният разход се формира след приспадане на договорени отстъпки и възстановявания и се съпоставя с условни тримесечни бюджети по групи, като наличието на превишение е основание за възстановяване от притежателите на разрешение за употреба. В самото изпълнение за 2024 г. са документирани превишения по групи на тримесечна база (напр.

за III тримесечие), което емпирично потвърждава, че разходният натиск се материализира в годината и изисква активен финансов мениджмънт.

От гледна точка на достъпа до иновативни здравни технологии, най-високите темпове на нарастване през 2024 г. се отчитат именно в сегментите, където обичайно попадат терапии с висока единична цена и висока степен на иновация (онкохематология, редки заболявания, биологични продукти и др.) - протоколно назначавани медикаменти и болнично прилагани медикаменти извън стойността на медицинската услуга.

За генните и клетъчните терапии това има директни импликации: поради начина на приложение и необходимостта от центрове, проследяване и често болнично администриране, значима част от потенциалните бъдещи разходи за АТМР би се насложила върху вече растящите компоненти ЛП в БМП и/или протоколния сегмент, което повишава риска от „бюджетен шок“ при еднократни или краткосрочно концентрирани плащания. Наличието на механизъм за предвидимост и възстановяване на превишенията е важен инструмент за краткосрочно управление, но не отменя необходимостта от специфични модели за финансиране на АТМР.

Възможности за финансиране на високостойностни терапии

В резултат на анализа на публичните документи и регистри се очертават няколко реално използвани канала за финансиране на скъпоструващи терапии в България, както и набор от инструменти за бюджетен контрол, които определят условията и предвидимостта на достъпа:

(1) НЗОК - домашно лечение с протокол (високоспециализиран/иновативен сегмент)

В изпълнението на бюджета на НЗОК за 2024 г. „Лекарствени продукти за домашно лечение, назначени с протокол“ (основна група „А“) са отчетени на ниво 690,9 млн. лв. и ръст спрямо 2023 г., което емпирично позиционира протоколния сегмент като основен носител на високостойностна фармакотерапия в амбулаторната грижа.

(2) НЗОК - домашно лечение без протокол (масов сегмент с частичен иновационен принос)

„Лекарствени продукти за домашно лечение без протокол“ (основна група „Б“) са отчетени на ниво 376,7 млн. лв. за 2024 г., също с годишен ръст.

(3) НЗОК - лекарствени продукти в болничната помощ извън стойността на медицинската услуга (ключов болничен иновационен сегмент)

„Лекарствени продукти в болничната медицинска помощ, заплащани извън стойността на медицинските услуги“ (основна група „В“) са отчетени на ниво 899,3 млн. лв. за 2024 г., като този компонент е особено релевантен за терапии с болнично приложение, висока единична цена и необходимост от организация на центрове.

Договорни и бюджетни механизми за контрол

(1) Договаряне на отстъпки (rebates) като стандартен финансов инструмент

Публичните покани/процедури на НЗОК за договаряне на отстъпки за лекарствени продукти показват, че отстъпките са системен инструмент за намаляване на нетната цена и управление на достъпа при навлизане на иновации.

(2) Механизъм за предвидимост и устойчивост - възстановявания при превишение (payback/clawback)

В изпълнението за 2024 г. НЗОК отчита разходите по лекарствени групи в логика на „нетно“ планиране/контрол с отчитане на отстъпки и възстановявания, а годишната

Методика (за 2025 г.) формализира механизма за възстановяване на превишени средства над целеви стойности.

(3) Проследяване на ефекта от терапията като предпоставка за управляем достъп

Публично описаната рамка на НСЦРЛП за проследяване на ефекта от терапията представлява налична инфраструктурна предпоставка за договорни модели, при които условията могат да се обвържат с резултати.

„Мостови“ и индивидуални канали при липса на стандартен реимбурсен маршрут

(1) Индивидуално финансиране по чл. 82 (Наредба № 2/2019)

При невъзможност за осигуряване на лечение по стандартните механизми, се използва индивидуален ред за медицински и други услуги по чл. 82 от Закона за здравето (вкл. лечение в страната/чужбина при условия), който функционира като компенсаторен канал за високоспециализирани и/или недостъпни в страната интервенции.

(2) Специална поръчка/достъп до неразрешени или недостъпни продукти (Наредба № 10/2011) и състрадателна употреба

Тези механизми се използват като преходни решения при конкретни клинични ситуации и са релевантни при технологии с ограничена наличност/логистика и забавено включване в стандартните канали.

(3) Клинични проучвания

Клиничните проучвания представляват важен ранен канал за достъп и акумулация на опит при иновативни терапии, особено в университетските и високоспециализираните структури.

На табл. 8 са представени каналите за финансиране и контрол на разходите при високостойностни терапии в България.

Таблица 8. Канали за финансиране и контрол на разходите при високостойностни терапии в България

Канал/механизъм	**Предмет на финансиране**	**Основен контролен инструмент**	**Публичен документ/отчет**
НЗОК - протоколни лекарства (група „А“)	скъпоструващи терапии в амбулаторна грижа	протоколи + отстъпки + бюджетен механизъм	бюджетно изпълнение 2024
НЗОК - болнични лекарства извън услуга (група „В“)	болнично приложение, често иновативни терапии	договаряне + механизъм за устойчивост	бюджетно изпълнение 2024
НЗОК - отстъпки	намаляване на нетната цена	договорни отстъпки	покани/процедури; наредбена рамка
Механизъм за устойчивост (payback)	системен контрол на превишенията	възстановявания при превишение	методика 2025; отчетни описания

Чл. 82 / Наредба № 2/2019	индивидуални случаи/лечение в чужбина	индивидуално одобрение и отчетност	Наредба № 2/2019
Проследяване на ефекта (НСЦРЛП)	RWD за резултати/употреба	критерии + данни от ЛЗ	процедура/ръководство

Идентифицирани „тесни места“ в бюджета/процеса

На база на анализа на публичните отчетни данни на НЗОК, регулаторните процедури (ПЛС/ОЗТ) и нормативните документи за договаряне и проследяване на ефекта се идентифицират няколко системни критични точки, които ограничават предвидимостта и навременния достъп до високостойностни терапии.

(1) Концентрация на разходния натиск в сегменти, релевантни за иновации

Най-големите годишни увеличения се наблюдават в протоколния и болничния лекарствен сегмент („ЛП в БМП извън стойността на медицинските услуги“), които са основният носител на високостойностни терапии. Това стеснява бюджетния коридор за въвеждане на нови, еднократни или висококонцентрирани разходи, каквито са много АТМР.

(2) Годишна бюджетна рамка и риск от еднократен висок разход

Еднократният висок разход при АТМР е структурно несъвместим с традиционното годишно бюджетиране. Дори при малък брой пациенти, плащането може да доведе до вътрешногодишни превишения и необходимост от компенсиране чрез механизма за устойчивост.

(3) Механизъм за предвидимост и устойчивост

Механизмът с възстановявания при превишение (payback/clawback) стабилизира бюджета на системно ниво, но при високи единични разходи може да измести фокуса към краткосрочен финансов контрол (лимити/тавани), вместо към оптимален модел на разсрочване и/или плащане по резултат. Това повишава вероятността от административно забавяне при навлизане на нови терапии.

На ниво процес се също се наблюдават няколко трудности:

(1) Многостепенна последователност на решенията

Пътят до реално финансиране е последователен и зависим от множество решения и срокове (оценка, включване в ПЛС, последващо договаряне/условия за заплащане). При терапии с висока несигурност и сложни договорни параметри това увеличава времето до достъп.

(2) Доминиране на конфиденциални финансови отстъпки като основен инструмент

Публичните процедури за отстъпки показват, че финансовото договаряне е централно. При АТМР обаче финансовата отстъпка сама по себе си често не адресира ключовия риск (продължителност на ефекта), което създава трудност при нуждата от споразумения за споделяне на риска, базирани на резултат и реалната административна готовност да се приложи такъв.

Препятствия в данните и проследяването (RWD/регистри) са:

(1) Проследяване на ефекта

Нормативно е предвидено проследяване на ефекта от терапията и ежедневен трансфер на данни от болнични информационни системи към НСЦРЛП, както и изискване за съвместимост в кратки срокове. На практика това създава риск от

неравномерна готовност между лечебните заведения и потенциални пропуски в качеството/пълнотата на данните.

(2) Липса на „стандартизирани минимални набори от данни“ по индикации

За ATMP са необходими ясно дефинирани крайни точки и времеви прозорци (напр. 6/12/24 месеца), съпоставими между центровете. Когато такива стандарти не са унифицирани, заплащането, базирано на резултат става трудно одитируемо и административно рисковано.

Организационно-логистични критични точки са:

(1) Ограничен капацитет за определени високоспециализирани дейности

Публично е отразено, че за определени сложни интервенции и мултидисциплинарна грижа липсват достатъчно специализирани центрове в страната, което увеличава зависимостта от трансгранично лечение и индивидуални механизми - канал, който е по-малко предвидим и по-трудно планируем бюджетно.

(2) Верига на доставка и центрова готовност

За *ex vivo* терапии (напр. CAR-T) организационните изисквания (афереза, криологистика, навременна доставка, управление на усложнения) изискват високонадеждна инфраструктура. При липса на ясно дефинирана ATMP акредитация на центровете и единен модел на обслужване, процесът остава зависим от единични структури и *ad hoc* решения.

Време до достъп

За целите на сравнителния анализ се използва индикаторът „време от централно одобрение до наличност“ (time from central approval to availability), дефиниран като брой дни между датата на разрешение за употреба (marketing authorisation) на EMA и датата, на която продуктът става наличен за пациентите (в повечето държави - моментът на достъп до публичния списък за реимбурсиране). Данните са за 2020-2023 година (табл. 9) [63]. Важно е да се подчертае, че този индикатор измерва главно прехода EMA → национална наличност/реимбурсация, но не улавя изцяло последната стъпка „реално приложение“. Това ограничение е изрично отбелязвано и в допълващите анализи на достъпа, които разграничават формалните P&R процеси от реалната достъпност на практика.

Таблица 9. Средно време (дни) от EMA одобрение до национална наличност (2020-2023 година)

Държава	**Средно време до наличност (дни)**	**Разлика спрямо средното за ЕС (578 дни)**
Германия	128	−450
Италия	439	−139
Чехия	581	+3
Франция	597	+19
Полша	723	+145
България	**768**	**+190**
Румъния	828	+250

България се позиционира сред държавите с висока средна продължителност до наличност (768 дни), което е 190 дни над средното за ЕС и значимо по-бавно спрямо ранно-достъпните пазари (напр. Германия - 128 дни).

За да се интерпретира по-точно „времето до наличност“, е необходимо разделяне на забавянето на два компонента:

- Време до подаване на заявление за цена и реимбурсиране (P&R filing) от страна на притежателя на разрешение за употреба (МАН).
- Време от подаване до решение/реимбурсация (time to reimbursement decision).

Агрегирани данни от European Access Hurdles Portal показват, че средно 69% от общото време между ЕМА одобрение и реимбурсация се дължи на периода след подаване (време за решение), а 31% - на периода до подаване от производителя. В абсолютни стойности това е приблизително 503 дни общо, от които ~163 дни до подаване и ~340 дни за решение [64]. Същият анализ показва и регионална специфика, релевантна за България - в Централна и Източна Европа делът и абсолютната стойност на забавянията са по-големи - както за „до подаване“, така и за „до решение“.

Наблюдаваното по-дълго време до наличност (768 дни) е съвместимо с комбиниран ефект от:

- по-късно/по-рядко подаване на досиета в малки пазари;
- по-продължителни национални процедури по оценка и договаряне.

При АТМР (генни/клетъчни терапии) разликата между реимбурсен статус и реална наличност/приложение е по-изразена поради производствена сложност, верига на доставка, центрова организация и изисквания към проследяване. Европейски анализ на АТМР наличността показва значима вариабилност между държавите членки и подчертава, че централното разрешение не гарантира реален достъп, като влиянието на решенията на МАН и капацитетът за комерсиализация са ключови и извън P&R процесите [65].

Наличие на договори, базирани на резултат и регистри

Сравнителният анализ показва, че договорите, обвързани с резултати в ЕС се прилагат селективно и с различна дълбочина, като наличието на регистри и реални данни е ключовият ограничаващ фактор за мащабиране. В обзора на OECD се подчертава, че този тип МЕА са по-рядко използвани от финансовите МЕА, като най-честият дизайн е заплащане за резултат на ниво пациент, а CED е вторият най-чест подход.

Италия е отделен клас поради институционализирана регистрова платформа. AIFA регистрите позволяват системно прилагане на договорни схеми в дълъг период (стотици регистри), което адресира ключовата слабост на подходите, базирани на резултат: изпълнение, одит и сравнимост между центровете.

EU5 опитът при CAR-T демонстрира практичната типология. В EU5 анализ на схеми за две CAR-T терапии се наблюдават различни решения: CED във Франция/UK, възстановяване на средствата при липса на резултат в Германия и заплащане на вноски в Италия/Испания. Това емпирично подкрепя, че заплащането за резултат не е единен модел, а спектър от договори, зависими от капацитета за данни и от политиките за ранен достъп.

Българската рамка за проследяване на ефекта от терапията (НСЦРЛП) е структурно релевантна за заплащане за резултат, но към момента публично отчетените механизми за контрол на разходите са доминирани от отстъпки и механизми за

устойчивост/възстановяване на превишенията. Това предполага готовност (RWD), но и нужда от доизграждане на стандартизирани дефиниции за резултат по индикации, правила за плащане/възстановяване и одит и прозрачност на данните.

Индикатори за относителна тежест спрямо бюджета

Генните и клетъчните терапии, като част от иновативните терапии, поставят специфичен тест за устойчивост пред публичните платци поради комбинацията от много високи разходи на пациент и ограничена предвидимост на реалния клиничен ефект в дълъг хоризонт. При междудържавни сравнения директното съпоставяне на нетни цени и реални платени суми е методологично проблематично, тъй като отстъпки и схеми за възстановяване често са конфиденциални. Поради това в настоящия анализ се използва подход с диапазони и прокси-индикатори, които позволяват сравнима оценка на относителната тежест без претенция за точни нетни стойности.

Индикатори (прокси) за бюджетна поносимост

Използват се следните индикатори, изчислими от публични международни източници и национални бюджетни документи:

- Дял на разходите за лекарства (retail pharmaceuticals) от общите разходи за здраве (%): индикатор за структурно изместване на други функции (извънболнична помощ, профилактика) при високо лекарствено натоварване.
- Разходи за лекарства на глава от населението (EUR PPP): приближава фискалния капацитет и нивото на потребление/цени при съпоставими ценови равнища.
- Публично покритие на разходите за лекарства (%): индикатор за това доколко рискът се социализира (публичен платец) или се прехвърля към домакинствата чрез доплащане/изключване от пакета.
- Индекс „единична терапия“ (I_1): съотношение ориентировъчна цена на ATMP/разходи за лекарства на глава от населението, т.е. колко човекогодини среден лекарствен разход се равняват на една терапия. За ATMP цените се разглеждат като диапазони, характерни за Европа:
    - CAR-T: приблизително 0.28-0.42 млн. EUR на доза (launch list price) [66];
    - Еднократни генни терапии: около 1.9-3.0 млн. EUR при отделни продукти/индикации [67].
- Илюстративен дял от публичния лекарствен бюджет (%): (цена × брой пациенти)/годишен бюджет за лекарства и свързани разходи, когато има публично документиран бюджетен ред. За България може да се използва рамката на бюджета на НЗОК, където за 2025 г. общият бюджет е около EUR 4.7 млрд., а „лекарства и медицински изделия“ са около EUR 1.2 млрд. (26.7%) [68].

Профил по страни: медикаментите като дял и като разход на глава

България се отличава с комбинация от изключително висок дял на разходи за лекарства в амбулаторни условия (31% спрямо средно за ЕС 13%), високи разходи на глава, близки до средните за ЕС, и ниско публично покритие на разходите за лекарства (под 25% по профила), което е сигнал за системно напрежение между потребност, пакет и публичен ресурс (табл. 10) [26].

Таблица 10. Индикатори за лекарствено натоварване и покритие (2023 г.)

Държава	**Разходи за лекарства в амбулаторни условия (EUR PPP/глава)**	**Дял от общите разходи за здраве (%)**	**Бележка за покритие/доплащане**
България	**644**	**31%** (най-висок в ЕС)	Покритие от задължително осигуряване **<25%**; ООР 36% от всички здравни разходи
Франция	560	~13%	Много високо публично покритие ~**83%**
Полша	352	~16%	Ограничено покритие за извънболнични лекарства; ~**1/3** покритие на разходите за лекарства в амбулаторни условия
Чехия	449	~15%	ООР ~39% (т.е. ~61% покритие)
Италия	539	~17%	Висок ООР дял (около 42%)
Румъния	~10% под средното за ЕС (≈450-470)	**26%**	Публично покритие ~**50%**; висок ОТС дял

Източници: [26], [69], [70], [71], [72], [73]

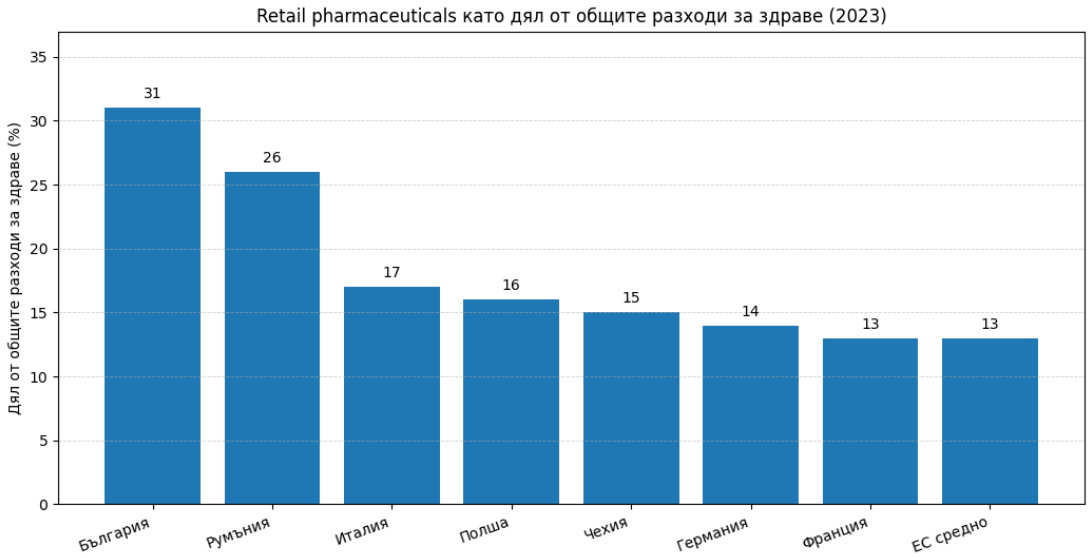
„Индекс единична терапия“ и илюстративна бюджетна тежест

- Индекс I_1 (ориентировъчно): за България при 644 EUR PPP/глава, една CAR-T терапия 0.28-0.42 млн. EUR е еквивалент на приблизително 435-652 човекогодини разход за лекарства в аптечната мрежа, а генна терапия 1.9-3.0 млн. EUR - на 2 950-4 660 човекогодини. Този индикатор не е истинската цена, а показва мащабната диспропорция между разход на пациент и средния лекарствен разход в системата.
- Илюстративен дял от лекарствения бюджет на НЗОК (България, 2025), при „лекарства и медицински изделия“ около EUR 1.2 млрд. годишно:
    - 1 CAR-T пациент/год. (0.28-0.42 млн.) → 0.02-0.04%
    - 10 CAR-T пациенти/год. → 0.23-0.35%
    - 1 генна терапия/год. (1.9-3.0 млн.) → 0.16-0.25%
    - 10 пациенти на генна терапия/год. → 1.6-2.5%

Дори при малък брой пациенти, диапазоните показват, че ATMP могат да използват осезаема част от годишния ръст или резерва за иновации, особено в система с вече висок лекарствен дял и ограничени публични ресурси.

Обобщение за сравнителната позиция на България

Съпоставката по прокси-индикатори подкрепя тезата, че България е в по-неблагоприятна стартова позиция спрямо държавите с високи доходи от ЕС поради по-висок структурен дял на лекарства в здравните разходи, по-ниско публично покритие и по-тесни бюджетни възможности за абсорбиране на еднократни високостойностни плащания (Фигура).



Фигура 4. Дял на retail pharmaceuticals от общите разходи за здраве през 2023 г. в различните държави.

Сценарен/моделен анализ за България

Избор на примерна терапия/популация и допускания

За целите на моделния анализ се избира клетъчна терапия тип CAR-T при възрастни пациенти с DLBCL след ≥2 линии системна терапия. Изборът се аргументира с:

- висока единична цена на терапията и релевантност към „еднократни“/концентрирани плащания;
- клинична значимост - доказана възможност за дълготрайни ремисии при част от пациентите (петгодишно проследяване в ZUMA-1 [74]);
- силна зависимост от организационен капацитет, което е ключово ограничение в българския контекст.

Дефиниране на популацията и алгоритъм за оценка на броя пациенти (диапазон)

Целевата популация (base-case) са възрастни (≥18 г.) с r/r DLBCL след ≥2 линии терапия, подходящи за CAR-T (медицински критерии, функционален статус, органна функция).

Тъй като публичните български данни по индикации са ограничени, броят пациенти се оценява чрез стъпков алгоритъм с диапазони:

- Изходна честота на DLBCL: ориентировъчна груба честота в Европа ~3.8/100 000/год. (използва се като прокси за България) [75].
- Население на България: ~6.44 млн. (2024-2025 г.) [76].
- Очаквани нови случаи DLBCL/год.: 3.8/100 000 × 6.44 млн. = ~245 (закръглено; прокси-оценка).
- Рецидив/рефрактерност след първа линия: до ~50% (горна граница) [77].
- Дял, достигащ и подходящ за ≥3-та линия и CAR-T: задава се диапазон 5-12% от новозаболелите DLBCL като работна рамка (отразява ограниченията по възраст, коморбидност, бърза прогресия, достъп до център и отпадане по пътя на пациента) [78].

В резултат, приблизително 12-30 пациенти/год. Отговарят на тези критерии, като за основния модел се приема 15 пациенти/год. (консервативно-реалистична стойност за начален етап).

Избрана терапия и клинични допускания (ефективност и несигурност)

В основния сценарий се моделира CAR-T терапия с публикувани дългосрочни данни, като се използват ключови параметри от клиничната програма:

- обективен отговор (objective response rate, ORR) 83% и пълна ремисия (complete response, CR) 58% при дългосрочно проследяване [74];
- 5-годишна обща преживяемост (overall survival, OS) 42.6% [74].

В модела ефектът се въвежда не като точна прогноза, а като диапазони за сценарии (оптимистичен/основен/песимистичен), поради: различия между клинични проучвания и реална практика, различна центрова експертиза и неизбежна хетерогенност на пациентите.

Цени и разходни компоненти - допускания за бюджетното моделиране

Перспективата на анализа е публичен платец (НЗОК/публични бюджети), като се включват директни медицински разходи. Поради конфиденциални отстъпки се използват публично достъпни листови/представителни стойности и параметър „отстъпка“ в анализа на чувствителността.

Разход за лекарствения продукт (CAR-T)

- публично документирани листови стойности/диапазони в ЕС са около 307 200-350 000 EUR за първите CAR-T продукти [79];
- в германския контекст (G-BA) е публикувана стойност за axi-cel ~272 000 EUR (като „annual treatment costs/patient“) [80].
- допълнителни анализи на ценообразуване в Германия показват, че при навлизане на пазара стойностите са в диапазон ~282 000-420 000 (по продукти) [66].

Допълнителни медицински разходи (не-лекарствени)

- Включват се като отделни компоненти: афереза, „bridging“, лимфодеплеция, хоспитализация, управление на CRS/ICANS, проследяване. За калибрация се ползват публикувани оценки, според които „не-лекарствените“ разходи около CAR-T могат да добавят десетки хиляди EUR на пациент (в зависимост от система/център) [79].

Фиксирани разходи за стартиране на дейност (центров капацитет)

При сценарий „въвеждане в България“ се включва еднократен компонент за организационно внедряване (обучение, процеси, ИТ интеграция, логистика), като ориентир се използват публикувани оценки за разход на внедряване на CAR-T дейност на ниво организация [81].

Сценарии

- Основен (текуща практика): лечение със стандартни схеми (спасителна химиотерапия ± ASCT) и/или индивидуални механизми/насочване извън страната при липса на капацитет, без системно плащане за резултат.
- Алтернативни сценарии:

- Сценарий A: въвеждане на CAR-T в България с класическо първоначално плащане + финансови отстъпки.
- Сценарий B: въвеждане с разсрочено плащане (pay-over-time) и договорни „стоп-клауза“ при неуспех.
- Сценарий C: плащане за постигнат резултат (outcomes-based) с предварително дефинирана крайна точка (напр. CR/без прогресия на 12 месеца) и задължително RWD проследяване.

Времеви хоризонт, мащабиране и ключови ограничения

- Бюджетен хоризонт (BIA): 3 години (стандартен за бюджетно въздействие), без дисконтиране.
- Капацитет/„слотове“ (ramp-up): Година 1 - 10 пациенти; Година 2 - 15; Година 3 - 20 (примерен оперативен план; необходимо е анализ на чувствителността).
- Ограничения:
  - липса на публични български индикационни регистри с пълни данни;
  - конфиденциални нетни цени;
  - вариабилност на реалния поток на пациенти и центровата готовност.

На табл. 11 са представени допусканията за основния модел.

Таблица 11. Допускания за основния модел

Параметър	**Основен сценарий**	**Диапазон (анализ на чувствителността)**
Население	6.44 млн.	6.3-6.5 млн.
Заболяемост DLBCL	3.8/100 000	3.0-4.5/100 000
Нови DLBCL/год. (прокси)	245	190-290
r/r след 1L	40%	30-50%
Подходящи за ≥3L CAR-T	15	12-30 пациенти/год.
ORR / CR	83% / 58%	±10 пр.п.
Цена на CAR-T продукт	320 000 EUR	272 000-420 000 EUR
Доп. разходи (нелекарствени)	параметър	20 000-80 000 EUR
Фиксирани стартови разходи	параметър	0.5-1.5 млн. EUR

Основен сценарий (status quo)

При status quo пациентите се лекуват с налични стандартни подходи за r/r DLBCL: спасителни (salvage) системни схеми и поддържаща/палиативна терапия; при подходящи пациенти - последваща високодозова терапия с автоложна трансплантация (ASCT), когато е клинично възможно. В литературата изходът при r/r DLBCL след неуспех на 2-ра линия е неблагоприятен, което е ключова мотивация за ATMP, но в базовия сценарий се приема, че SoC остава основният реален избор за значима част от пациентите.

За подгрупа пациенти status quo включва насочване за лечение извън България чрез индивидуалните механизми по чл. 82 (Наредба № 2/2019) - особено когато е налице аргумент за липса на необходимия специализиран капацитет/мултидисциплинарен подход в страната.

Клиничните проучвания са допълнителен канал за достъп при част от пациентите, но мащабът му е структурно ограничен от наличието на активни центрове и включващи протоколи в конкретния период.

За моделната част се въвежда параметризирана схема, която позволява анализ с диапазони:

- Годишен брой кандидати за CAR-T: N = 15; диапазон 12-30).
- Разпределение по канали в status quo (допускания за сценарен анализ, подлежащи на анализ на чувствителността):
    - *p_BG* - дял, лекуван със SoC в България: 60-90%
    - *p_ABR* - дял, лекуван в чужбина по индивидуален механизъм: 10-40%;
    - *p_CT* - дял, включен в клинични проучвания: 0-10%

като $p_BG + p_ABR + p_CT = 100\%$.

Тези диапазони отразяват, че статусът „липса/недостатъчност на специализиран капацитет“ може да пренасочи част от нуждаещите се към лечение извън страната, но не предполага масово изнасяне на случаи поради процедурна и организационна ограниченост на индивидуалните механизми.

Моделът за BIA отчита само директни медицински разходи от перспектива публичен платец. При status quo те се групират така:
(A) Разходи за лекарствени продукти и съпътстваща фармакотерапия (C_DRUG_SoC) - включват системни терапии, поддържащи медикаменти, антиинфекциозна профилактика и др.
(B) Разходи за болнична помощ и процедури (C_HOSP_SoC) - хоспитализации, диагностични процедури, трансфузии, управление на усложнения, евентуално ASCT (ако се прилага при част от пациентите), интензивни грижи при тежки събития.
(C) Разходи за проследяване и контрол (C_FU_SoC) - амбулаторно и болнично проследяване, образни изследвания, лабораторен мониторинг.
(D) Разходи за лечение в чужбина (C_ABROAD) - при p_ABR пациенти: сума от заплащане на лечението по трансгранични/индивидуални механизми и логистични компоненти, когато са релевантни според конкретния ред.
(E) Административни/процесни разходи (непарични ефекти) - в BIA те не се монетизират директно, но се описват като системна тежест: повече цикли на оценка/одобрение, координация с външни центрове, риск от забавяне.

Формули за изчисление (годишни и тригодишни стойности)
За година t (t = 1-3) общият публичен разход при status quo се дефинира като:

$$Cost_SQ(t) = N(t) \times [p_BG \times C_BG_SoC + p_CT \times C_CT + p_ABR \times C_ABROAD]$$

където:

$$C_BG_SoC = C_DRUG_SoC + C_HOSP_SoC + C_FU_SoC$$

C_CT (клинични изпитвания) по правило е нисък за платеца за лекарствения компонент, но не е нулев за част от диагностиката/услугите (зависи от договорната рамка).
Кумулативно за 3 години:

$$Total_SQ(3y) = \Sigma\ Cost_SQ(t)$$

Тъй като status quo не включва еднократно ATMP плащане, профилът на разходите е по-разпределен във времето, но е податлив на нарастващи разходи в болничния лекарствен сегмент и протоколния сегмент, което вече се наблюдава на агрегирано ниво в отчетите. Параметрите на основния сценарий са представени в Таблица.

Таблица 12. Параметри на status quo

Параметър	Основен сценарий	Диапазон
N (кандидати/год.)	15	12-30
p_BG (SoC в България)	0.75	0.60-0.90
p_ABR (лечение в чужбина)	0.20	0.10-0.40
p_CT (клинични изпитвания)	0.05	0.00-0.10
C_BG_SoC	параметър	широк
C_ABROAD	параметър	широк

Основният сценарий е структурно свързан с:

- по-ниска предвидимост на достъпа за подгрупата пациенти, зависими от индивидуални механизми и трансгранично лечение;
- натиск върху болничния лекарствен сегмент, който вече показва ускорен ръст на агрегирано ниво;
- неоптимален здравен резултат за част от r/r DLBCL популацията при неуспех след 2-ра линия, което е основният клиничен аргумент за разглеждане на ATMP като „иновативни здравни технологии“ и за търсене на специфични финансови модели.

Алтернативни сценарии (разсрочване; заплащане за резултат; специален фонд; комбиниран модел)

Алтернативните сценарии са конструирани като управляеми финансово-организационни модели, които целят да намалят „upfront шока“/първоначалното плащане и да ограничат риска за публичния платец при висока клинична и икономическа несигурност. Те са съпоставими със status quo и стъпват върху европейски практики за MEA, схеми, базирани на резултат и регистрово проследяване.

Сценарий S1: Разсрочено плащане (pay-over-time/annuity) с опционална „стоп-клауза“
Цел: трансформиране на еднократния разход за ATMP в многогодишен паричен поток, който е по-съвместим с годишното бюджетиране и намалява риска от вътрешногодишни превишения.
Договорен дизайн (примерен): нетна цена Pnet се разпределя в k равни (или индексирани) вноски (k=3 или k=5); опционално: прекратяване на заплащането при доказан неуспех (напр. липса на отговор до 3 месеца или рецидив до 12 месеца), което приближава модела до логиката заплащане за резултат.
Формализация (за BIA, паричен поток):

- без лихва: Pay(t)=Pnet/k;
- с лихва/финансиращ компонент r: Pay(t)=Pnet × a(r,k) (ануитетен коефициент), като r се тества в анализ на чувствителността (напр. 0-3%).

Ключови изисквания: минимални данни за идентификация на курса, дата на приложение, преживяемост/рецидив в междинни точки.
Европейска практика: плащане на вноски/разсрочване е описвано като подход при CAR-T в отделни EU5 практики, включително в Италия и Испания.

Сценарий S2: Плащане за постигнат резултат (outcomes-based / performance-based MEA)

Цел: редуциране на риска за платеца чрез обвързване на плащането с предварително дефинирани клинични крайни точки в реалната практика.
Два работещи подтипа:

- Заплащане за резултат (Payment-by-results (PbR)) / възстановяване на средствата („money-back“) при липса на отговор (non-response) - частично/пълно възстановяване при непостигане на целеви резултат на ниво пациент.
- CED - временно покритие срещу системно генериране на RWD и последваща преоценка.

Примерни крайни точки за CAR-T:

- междинна: обективен отговор/пълна ремисия след 3 месеца;
- крайна: преживяемост без прогресия (PFS) след 12 месеца / обща преживяемост (OS) след 24 месеца.

Формализация (стъпаловидно плащане):
Плащането се разделя на траншове $\alpha 0$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ (сума = 1), активирани при постигане на критерии:
$Paid = Pnet \times (\alpha 0 + \alpha 1 \cdot I12m + \alpha 2 \cdot I24m)$
където I12m, I24m са индикатори за успех (1/0).
Данни и контрол: MEA, базирани на резултат са практически зависими от регистри и одитируем RWD.

Сценарий S3: Специален фонд/бюджетен коридор за иновации
Цел: отделяне на финансовия риск на ATMP в централизиран бюджетен механизъм, който:

- позволява планиране на „слотове“ за пациенти (годишни квоти);
- предотвратява изтласкване на други разходи в болниците/протоколния сегмент;
- улеснява централизирано договаряне и координация на центровете.

Дизайн:

- годишен „коридор“ B_{ATMP} (напр. 0.3-1.0% от лекарствения бюджет);
- централизирана комисия/експертен панел за индикации и критерии;
- централизирани договори (минимум финансови MEA; опционално outcomes-based при наличие на данни).

Връзка с налични инструменти: фондът може да работи съвместно с механизма за бюджетна устойчивост, но целта му е да намали честотата на вътрешногодишни превишения и да направи разхода предвидим на ниво система (а не да го компенсира постфактум).

Сценарий S4: Комбиниран модел (фонд + разсрочване + заплащане, базирано на резултат)
Цел: максимално управление на трите основни риска при ATMP:

- бюджетен риск (първоначално концентрирано плащане) → чрез фонд + разсрочване;
- клинична несигурност (продължителност/реален ефект) → чрез базирани на резултат тригери;
- оперативен риск (центрова готовност, проследяване, отчетност) → чрез централизирани правила и регистър.

Дизайн:

- финансиране от фонд B_{ATMP};
- анюитет k=5 години;
- „стоп-клауза“: прекратяване на бъдещи вноски при липса на отговор до 3 месеца или рецидив до 12 месеца;
- задължителен регистър/проследяване: минимален набор от данни + одит.

Европейска практика: в EU5 контекст са описани комбинации от заплащане на вноски и базирано на резултат (напр. Италия/Испания), а Италия е референтен пример за институционализирани регистри, които позволяват системно изпълнение на договорни схеми.

На табл. 13 са представени параметрите на различните сценарии.

Таблица 13. Сценарии - основни характеристики

Сценарий	Какво решава най-добре	Основна слабост	Минимални данни
S1 Разсрочване	бюджетна предвидимост	не адресира напълно несигурността	базов статус/проследяване
S2 Заплащане, базирано на резултат	клинична/икономическа несигурност	нужда от регистър и одит	резултат на ниво пациент
S3 Специален фонд	системна предвидимост и „коридор“	риск от недофинансиране/квоти	агрегирани + критерии
S4 Комбиниран	едновременно бюджет + резултат + организация	най-сложен за изпълнение	пълен RWD пакет

Очаквано бюджетно въздействие и организационни изисквания

Оценката е от перспектива публичен платец (НЗОК/публичен бюджет) с хоризонт 3 години. Поради конфиденциалност на нетните цени се използва подход с диапазони и илюстративни базови стойности, които подлежат на анализ на чувствителността.

Базови допускания (base-case):

- Брой пациенти, лекувани с CAR-T в България при увеличаване на броя пациенти („ramp-up“): 10 (год. 1), 12 (год. 2), 15 (год. 3).
- Нетна цена на продукта Pnet: 256 000 EUR (видима публична цена 320 000 EUR с 20% нетна редукция - параметър).
- Допълнителни директни разходи (афереза, хоспитализация, усложнения, мониторинг): 50 000 EUR/пациент (параметър).
- Еднократни стартови организационни разходи (обучение, процеси, ИТ интеграция, логистика): 1 000 000 EUR (год. 1; параметър).
- Валутна конверсия за представяне: 1 EUR = 1.95583 лв. (фиксиран курс на лева).

В табл. 14 са представени очакваните бюджетни плащания по 4 алтернативи спрямо status quo. При модела, базиран на резултат и комбинирания модел плащанията са „разтеглени“ и условни, поради което резултатите се интерпретират като очаквани стойности при зададени вероятности за успех.

Таблица 14. Очакван бюджетен ефект по сценарии (EUR млн.; в скоби - млн. лв.)

Сценарий	Год. 1	Год. 2	Год. 3	Общо 3 г.	Коментар за „скрити“ задължения след 3-тата година
SQ (status quo)	параметър	параметър	параметър	параметър	Зависи от дела лечение в

					чужбина/индивидуални механизми и цената на SoC; използва се като референтна линия.
S0 Upfront (еднократно плащане)	4.06 (7.94)	3.672 (7.18)	4.59 (8.98)	12.322 (24.10)	Няма бъдещи задължения, но има риск от високо първоначално плащане и вътрешногодишни превишения.
S1 Разсрочване (5 г. заплащане без заплащане за резултат)	2.012 (3.94)	1.726 (3.38)	2.644 (5.17)	6.383 (12.48)	Ниски 3-год. разходи, но натрупва бъдещи задължения: ~5.94 млн. EUR (11.61 млн. лв.) неплатени вноски след год. 3.
S2 Заплащане за резултат	2.78 (5.44)	2.482 (4.86)	3.264 (6.38)	8.526 (16.68)	Намалява очаквания разход, но изисква регистри; остава условно плащане след год. 3 ~1.00 млн. EUR (1.96 млн. лв.) (главно 24-мес. траншове).
S4 Комбиниран (разсрочване + преустановяване на лечението при неуспех на 12 м.)	2.012 (3.94)	1.445 (2.83)	2.025 (3.96)	5.482 (10.72)	Най-ниски 3-год. разходи при зададени допускания; бъдещи условни плащания след год. 3 ~2.67 млн. EUR (5.23 млн. лв.). Изисква висока одитируемост.

Бележки към изчисленията (прозрачност на допусканията):
S0 Upfront: (Pnet + Cother) × N(t) + Cstartup за год. 1.
S1 Разсрочване: плаща се Pnet/5 годишно за всеки „активен“ договор + Cother в годината на приложение + Cstartup в год. 1.
S2 Outcomes-based: примерен дизайн α0 = 50% upfront, α1 = 30% при успех на 12 месеца, $\alpha 2$ = 20% при успех на 24 месеца; базово p12 = 0.45, p24 = 0.35 (параметри).
S4 Комбиниран: 5-год. разсрочване, като вноските след 12 месеца продължават само при успех - комбинация между годишна вноска и заплащане за постигнат резултат.

При лекарствен бюджет от порядък на ~1-1.2 млрд. EUR годишно за България очакваните годишни разходи за базовата програма (10-15 пациенти) са в диапазон ~0.1-0.5% от лекарствения ресурс (в зависимост от сценария и цената), но много чувствителни към броя пациенти и нетната цена.

Връзка между бюджетното въздействие и организационния модел

При ATMP разходът и организацията са неразделни: избраният финансов модел определя какви данни са нужни, каква отчетност се изисква и колко бързо може да се мащабира програмата.

Разсрочването (S1) оптимизира разходите, но създава многогодишни задължения, което изисква бюджетиране извън едногодишния хоризонт и ясно счетоводно третиране (аналог на „капиталов ангажимент“).

Моделът базиран на резултат (S2) намалява очаквания разход и адресира несигурността, но прехвърля цената към административен и данъчен капацитет (регистри, одит, дефиниции на крайни точки).

Специалният фонд (S3) (като организационна рамка) не променя цената сама по себе си, но прави разхода предвидим и отделя коридор за иновации, което е особено важно при нарастващ болничен лекарствен сегмент.

Комбинираният модел (S4) е най-подходящ като управление на риска, но е най-взискателен към системата.

Организационни изисквания по сценарии

(А) Общи минимални изисквания (валидни за всички сценарии)

Центров модел (1-2 национални центъра в стартов етап):

- мултидисциплинарен екип (хематология/онкология, трансфузионна хематология, интензивно лечение, инфекциозни болести, клинична фармация);
- възможност за афереза, лимфодеплеция, 24/7 готовност за управление на CRS/ICANS и достъп до интензивни грижи;
- стандартизирани протоколи и път на пациента: насочване → оценка → афереза → „bridging“ терапия → инфузия → ранно наблюдение → дългосрочно проследяване.

Верига на доставка и контрол на идентичността:

- договори за транспорт/криологистика и процедури за приемане/освобождаване на продукта;
- ясни SOP за инциденти и отклонения.

Фармаковижиланс и проследяване на безопасността:

- отчетност на сериозни нежелани реакции и интеграция с националния надзор (ИАЛ).

(Б) Специфични изисквания за модел, базиран на резултат и комбиниран модел (S2/S4)

Регистрова инфраструктура и RWD:

- дефинирани крайни точки и времеви прозорци;
- минимален набор от данни и правила за валидация/одит.

Интеграция с наличните национални механизми за проследяване на ефекта

Договорно-административен капацитет:

- механизъм за верифициране на краен резултат и активиране на плащане/възстановяване;
- независим одит (вътрешен/външен) за минимизиране на спорове по изпълнението.

(В) Специфични изисквания за специален фонд (S3)

Централизирано управление на индикации и квоти („слотове“):

- критерии за включване, приоритизация и прозрачни правила при ограничен ресурс.

Централизирано договаряне и отчетност:

- фондът може да предостави по-добра предвидимост и да намали фрагментацията между болници.

В заключение, най-нисък краткосрочен бюджетен натиск се получава при разсрочване, но цената е скрит многогодишен ангажимент. Най-добро управление на несигурността се получава при модели, базирани на резултат/комбинирани модели, но само ако има реално функциониращи регистри, RWD и одит (т.е. организационен капацитет). Специален фонд/коридор е най-подходящият организационен подход за първите 3-5 години, тъй като позволява планиране, централизация и по-добра съвместимост с финансовия контрол, който вече е силно активен в системата.

Анализ на чувствителността

Целта на анализа на чувствителността е да оцени устойчивостта на изводите при вариране на ключовите параметри, които в контекста на ATMP са характерно несигурни: нетна цена (след отстъпки), реален брой пациенти, допълнителни медицински разходи, вероятности за успех от лечението. Това е методологично необходимо, тъй като при скъпоструващи терапии договорните отстъпки често са конфиденциални, а МЕА, базирани на резуктат са силно зависими от наличието на надеждни RWD и регистри.

Използвани са три допълващи се подхода:

- Еднопсочен (one-way) анализ - промяна на един параметър в предварително зададен диапазон при фиксирани останали допускания.
- Вероятностен (multi-way) анализ - „оптимистичен“ и „песимистичен“ набор от допускания (комбинации), за да се оцени потенциалното отклонение на бюджетното въздействие.
- Прагова (threshold) оценка - определяне на максимален брой пациенти/максимална нетна цена при зададен бюджетен коридор (напр. специален фонд), с оглед практическа приложимост към управление на лимити и квоти.

Табл. 15 показва ключови параметри и диапазони

Таблица 15. Параметри за чувствителност

Параметър	Основен анализ (Base-case)	Диапазон	Обосновка за несигурност
Нетна цена на продукта (Pnet)	256 000 EUR	200 000-420 000 EUR	неизвестна нетна цена (конфиденциални отстъпки/схеми)
Допълнителни разходи (Cother) (афереза, хоспитализации, усложнения)	50 000 EUR	20 000-80 000 EUR	вариабилност по центрове/усложнения
Пациенти/год. (ramp-up)	10/12/15	8/10/12 до 20/24/30	несигурен поток + организационен капацитет
Стартови разходи (Cstartup)	1.0 млн. EUR	0.5-1.5 млн. EUR	различен мащаб на подготовка/ИТ интеграция
Вероятност за успех на 12 м. (p12) (за outcome-based/stop-clause)	0.45	0.30-0.60	различия RCT спрямо реална практика

Вероятност за успех на 24 м. (p24) (за outcome-based)	0.35	0.20-0.50	по-голяма несигурност в дългосрочен хоризонт
Срок на разсрочване (k)	5 г.	3-5 г.	trade-off „cash-out сега“ спрямо бъдещи задължения

Еднопосочен анализ

При 3-годишен BIA хоризонт доминират два показателя:

- Брой пациенти (N) и нетна цена (Pnet) - най-голям ефект във всички сценарии, включително при разсрочване и комбиниран модел.
- Допълнителни медицински разходи (Cother) - вторичен, но значим фактор, особено за болнично-ориентирани ATMP.

При сценария, базиран на резултат вероятността за успех на 12 месеца (p12) влияе осезаемо на очакваните плащания, докато p24 има по-малък ефект в 3-годишния хоризонт (част от плащанията се „изнасят“ след година 3).

При различните сценарии общият разход за 3 години (млн. EUR) при фиксирани останали параметри е:

- Първоначално плащане (S0):
  - при Pnet=200-420k: 10.25-18.39
  - при ramp-up 8/10/12 до 20/24/30: 10.18-23.64
- Разсрочване 5 г. (S1): 5.61-8.65 (за Pnet диапазона), като за сметка на по-нисък разход в 3 години се натрупват по-големи бъдещи задължения.
- Модел, базиран на резултат (S2): 7.28-12.16 (за Pnet диапазона); при p12 = 0.30-0.60 общото варира приблизително 8.27-8.78.
- Комбиниран модел (S4): 4.91-7.17 (за Pnet диапазона); чувствителен е и към k (3 г. спрямо 5 г.), защото по-късият срок увеличава плащанията в рамките на BIA хоризонта.

Вероятностен анализ на чувствителността

За да се оцени реалният размах на бюджетното въздействие, се тества набор от допускания:

- Оптимистичен набор: ниска нетна цена, ниски допълнителни разходи, нисък брой нови пациенти, ниски стартови разходи, по-ниски p12/p24 (по-ниска очаквана изплатена част при заплащане за резултат).
- Песимистичен набор: висока нетна цена, високи допълнителни разходи, бърз навлизане на нови пациенти (по-голям обем), високи стартови разходи и по-къс срок на разсрочване (по-висок разход в 3 години).

Общият 3-годишен разход може да варира приблизително:

- S0: ~7.1 до 38.5 млн. EUR
- S2: ~4.5 до 27.1 млн. EUR
- S4: ~2.6 до 23.2 млн. EUR

Тези широки диапазони демонстрират, че управлението на достъпа изисква не само модел, а активна ценова/договорна политика и контрол върху обема (volume governance).

Прагова оценка за бюджетен коридор (фонд)

При фонд/коридор с предварително фиксиран годишен ресурс B прагът за максимален брой пациенти в година 1 (когато има стартови разходи) може да се изрази като:

$$N_{max} = \left\lfloor \frac{B - C_{startup}}{P_{net} + C_{other}} \right\rfloor$$

Например, при B = 10 млн. лв. годишно и base-case (Pnet + Cother) това дава порядък ~13 пациенти през първата година (поради включен стартов разход), а в следващите години - повече (при отпадане на Cstartup). Този тип прагова логика е практична за дизайн на квоти/слотове и за управление на риска от вътрешногодишни превишения, които са особено чувствителни в сегмента „болнични лекарства извън стойността на медицинската услуга“, където се концентрира иновационният натиск.

Организационна чувствителност

Най-съществената нефинансова чувствителност е качеството и пълнотата на данните:

- ако липсва интероперабилност/ежедневен трансфер/валидиране на данните, базираните на резултати и комбинираните модели стават неодитируеми и на практика се редуцират до чисто финансови отстъпки;
- ако броят центрове е твърде малък или капацитетът за усложнения е ограничен, новите пациенти реално намаляват, което намалява краткосрочния разход, но увеличава времето до достъп и нуждата от лечение извън страната по индивидуални механизми.

В заключение, анализът на чувствителността показва, че контролът на обема (N) и нетната цена (Pnet) са решаващи за бюджетната устойчивост, докато RWD/регистровият капацитет е решаващ за това дали базираните на резултат/комбинирани модели са реалистично приложими в България.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Интерпретация на резултатите в контекста на международната литература

Резултатите от анализа потвърждават описваната в международната литература структурна дилема при генните и клетъчните терапии - високата потенциална клинична стойност (вкл. възможност за продължителен ефект) се съпътства от еднократни/концентрирани разходи и несигурност на ефекта в реални условия, което прави класическите модели за цена/реимбурсация трудно приложими без адаптации. Именно поради това в практиката се налагат схеми за управляем достъп (MEA) и по-рядко - договори, обвързани с резултат (performance-/outcomes-based MEA), като OECD подчертава, че последните са по-ограничени поради административна тежест и нужда от надеждни данни [82].

Сравнителният резултат за време до наличност (EMA → национална наличност) позиционира България сред държавите с по-дълги срокове спрямо средното за ЕС по индикатора W.A.I.T., което е консистентно с тезата за „закъсняващи“ малки пазари и по-дълги национални P&R процеси [63]. Паралелно, профилът на България по State of Health in the EU показва особено неблагоприятна комбинация: най-висок дял на разходите за лекарства в ЕС и най-ниско публично покритие за извънболнични медикаменти, което закономерно усилва бюджетната чувствителност към ATMP и увеличава риска от неравнопоставен достъп [26].

В проучванията доминират финансови инструменти (отстъпки/механизми за контрол), докато подходите, базирани на резултат, се очертават като желани, но трудно мащабируеми. Това е в пълно съответствие с OECD обзора: MEA, базирани на резултат се използват по-рядко и най-често в дизайни тип заплащане за резултат или CED, тъй като изискват дефинирани крайни точки, проследяване и одитируемост [82]. Отделно, опитът при еднократни високостойностни терапии (вкл. CAR-T) в големите европейски пазари показва, че базираните на резултати подходи и заплащане на вноски могат да работят, но са силно зависими от институционална инфраструктура и ясни правила за изпълнение [52].

Международната практика посочва Италия като пример за систематизирано прилагане на базирани на резултат модели и схеми за споделяне на риска чрез национални регистри (AIFA registries) [53], [83]. В българския контекст е налице нормативно-организационна рамка за проследяване на ефекта от терапията и автоматизиран трансфер на данни от болничните информационни системи към НСЦРЛП, което представлява важна предпоставка за бъдещо договаряне, базирано на резултат [55]. Разликата е, че за да се премине от „събиране на данни“ към плащане, обвързано с резултат, са нужни:

- стандартизирани крайни точки по индикации;
- правила за валидиране/одит;
- ясна процедура как резултатът активира плащане/възстановяване - компоненти, които международната литература идентифицира като ключови условия за работещи OBR модели [82].

Моделните резултати (разсрочване; базиране на резултати; специален фонд; комбиниран модел) са в логично съгласие с международните изводи:

- Разсрочването (pay-over-time/annuity) намалява краткосрочния бюджетен натиск, но прехвърля риска към многогодишни задължения, което изисква специфично бюджетиране и счетоводно третиране - проблем, който е дискутиран и в опита на

държави, експериментирали със заплащане на вноски за CAR-T/генни терапии [52].

- Подходите, базирани на постигнат резултат понижават риска от „плащане за неуспех“, но са административно тежки и зависими от данни [82]
- Специален фонд/коридор е интерпретируем като инструмент за системна предвидимост и защита от изтласкване на други разходи. Този тип организационно решение е особено релевантно за България на фона на високата относителна фармацевтична тежест и ниското публично покритие, които ограничават буферите за абсорбиране на ATMP [26].
- Комбиниран модел (фонд + разсрочване + показатели за резултат) съответства на най-добра практика в литературата за еднократни терапии, но е реалистичен само при наличие на утвърдени регистри и ясно разпределение на отговорности [52].

Въвеждането на JCA по Регламент (ЕС) 2021/2282 има потенциал да намали дублирането на клиничната оценка и да подпомогне националните HTA процеси. Това може да подобри последователността на клиничната част на оценката при ATMP, но не решава самостоятелно ключовите проблеми за България - бюджетна поносимост, договорни механизми и инфраструктура за проследяване и плащане по резултат [24], [82].

Специфики на българския модел

България се характеризира с неблагоприятна изходна позиция за интегриране на скъпоструващи иновации: висок относителен дял на разходите за лекарства и ниско публично покритие на извънболничните лекарствени разходи, което системно повишава риска от изместване (crowding-out) на други здравни дейности и от неравнопоставен достъп при навлизане на ATMP. Това се подсилва от наблюдаваната динамика на разходите в иновативно-интензивните сегменти (протоколни лекарства и лекарства в болничната помощ извън стойността на медицинските услуги), които показват отчетлив ръст в последните години.

Българският модел за достъп до иновативни терапии е многостепенен и последователен (оценка/решение → включване в ПЛС → договаряне/условия → реално приложение), което увеличава риска от натрупване на забавяния. Това се отразява в сравнителните индикатори за време до наличност (EMA → национална наличност), където България е сред изоставящите държави в ЕС. Допълнително, международните анализи показват, че част от забавянето се дължи и на периода до подаване на P&R досие от производителя, което е типично по-изразено в по-малки/по-нискодоходни пазари - структурен проблем, който България не може да реши само с вътрешни процедурни оптимизации.

Системата разполага с мощни инструменти за краткосрочно ограничаване на разходите: централизирано договаряне на отстъпки и механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета (вкл. годишни методики и възстановявания при превишение). Критичният проблем е, че тези инструменти адресират предимно ценови/обемен риск, но по-слабо адресират основната специфика на ATMP - несигурност в продължителността на ефекта. Така се формира структурно напрежение: системата може да контролира разхода финансово, но има ограничен опит и публична видимост за реално базирано на резултат изпълнение.

ATMP поставят проблем на междубюджетната съвместимост: еднократен разход или разсрочено плащане създава многогодишен финансов ангажимент, който трудно се вписва в годишни лимити и тримесечни контролни механизми. Практиката на отчетност по тримесечни стойности и управление на преразхода е ефективна за конвенционални терапии, но при ATMP може да индуцира рестриктивно поведение (забавяне/квоти) вместо оптимизиране на модели за плащане.

Болничните медикаменти, заплащани извън стойността на медицинските услуги, са едновременно критичен канал за високостойностни терапии и зона на най-силен бюджетен натиск. При ATMP (особено *ex vivo* терапии) центровият модел и болничното приложение предполагат, че значителна част от бъдещите разходи ще се насложи именно там, увеличавайки чувствителността към вътрешногодишни превишения и нуждата от централизирана координация.

България разполага с нормативно-организационна рамка за проследяване на ефекта от терапията и механизъм за трансфер на данни от болнични информационни системи към НСЦРЛП. Това е реална предпоставка за CED и за базирани на резултати договори. Критичното ограничение е, че тези договори изискват не просто събиране на данни, а стандартизирани крайни точки, валидиране, одитируемост и сравнимост между центровете. При неравномерна интероперабилност и качество на данните резултатът е „псевдо-резултат“ договаряне (на практика финансово), което литературата разглежда като типична причина за ограниченото разпространение на този тип MEA.

Наличието на обозначени експертни центрове по редки заболявания и функциониращи комисии е силна основа за центров модел. Въпреки това, ATMP (особено CAR-T) изискват специфични функционални критерии (24/7 управление на усложнения, ICU капацитет, криологистика, проследяване на продукта от производство до приложение), които не са стандартизирани като единна „ATMP акредитация“. При част от високоспециализираните интервенции публичната рамка признава липса на достатъчен капацитет в страната и допуска лечение в чужбина по индивидуални механизми - което на практика превръща достъпа в „case-by-case“ и затруднява планирането.

Комбинацията от висока лекарствена тежест, ниско публично покритие и центрова концентрация води до повишен риск от неравнопоставен достъп (географски и социален), особено ако ATMP се въвеждат чрез ограничени квоти или през индивидуални механизми. Това прави критично важни прозрачни критерии за включване, публично отчетни индикатори (без разкриване на конфиденциални цени) и механизми за второ мнение/обжалване.

Бариери и решения

Правни и регулаторни бариери

- Многостепенна и последователна регулаторна пътека (оценка/решение → ПЛС → договаряне → реално приложение), която акумулира време и изисква синхрон между институции. Това е предпоставка за по-дълго време до наличност, наблюдавано при България в сравнителни европейски индикатори.
- Липса на ATMP-специфична условна рамка на национално ниво, която да дефинира ускорени стъпки при висока незадоволена нужда (по аналог на CED/ранен достъп в някои държави), без да се компрометират безопасността и контролът.

- Регулаторна неопределеност по отношение на многогодишни договори (pay-over-time) - дори когато са допустими като договорна логика, те изискват ясно бюджетно/счетоводно третиране и правила за непрекъснатост при промяна в статуса на пациента/платеца.
- Ограничена публична формализация на договаряне, базирано на резултат - налични са общи инструменти (отстъпки, механизъм за устойчивост), но този тип МЕА изисква правно и процедурно дефиниране на: резултат, метод на верификация, одит, срокове, ред за възстановяване/прекратяване.

Решения

- Създаване на национална „ATMP пътека“ (процедурен стандарт), която да описва критичните стъпки, срокове и отговорности между НЗОК, МЗ, НСЦРЛП, ИАЛ и центровете - с ясно разграничение между регулаторна наличност и реално приложение.
- Въвеждане на рамка за CED като нормативно/процедурно решение за терапии с висока несигурност: временно покритие + задължителен регистър + предварително планирана преоценка (напр. 18-24 месеца).
- Правно-методическо уточняване на при заплащане на вноски: допустимост, минимални клаузи, правила при миграция/смърт/загуба на проследяване, връзка с механизма за устойчивост.
- Синхронизация с европейската HTA рамка, така че националните усилия да се фокусират върху бюджетна оценка, договаряне и организация (а не да се дублира клиничната оценка).

<u>Финансови и договорни бариери</u>

- Първоначално плащане при еднократни терапии и годишно бюджетиране → риск от вътрешногодишни превишения и рестриктивно управление (квоти/забавяния).
- Доминиране на отстъпки и възстановявания при превишение като основни инструменти за контрол - ефективни за ценови риск, но недостатъчни за несигурността в трайността на ефекта при ATMP.
- Ограничени буфери поради висока относителна лекарствена тежест и ниско публично покритие на лекарствените разходи.
- Обемен риск (непредвидим брой кандидати при натрупано търсене) и липса на устойчив модел за управление на обема.

Решения

- Комбинация от 4 финансови елемента (адаптация на международни практики към България):
    - базова финансова МЕА (отстъпка/цена-обем);
    - разсрочено плащане (annuity/pay-over-time);
    - преустановяване на плащането при неуспех (хибрид с резултат);
    - бюджетен коридор/фонд за иновации.
- Специален фонд/коридор за ATMP с прозрачни правила за включване и лимити - отделя риска от общите болнични бюджети и позволява планиране на „слотове“.
- Референтни прагове за обем и автоматични тригери: при достигане на определен брой пациенти или разход (напр. 0.3% от лекарствения бюджет) да се активират допълнителни отстъпки/възстановявания или временно замразяване на нови случаи до ревизия.

- Оперативна „карта на разходите“ за ATMP (продукт + болнични разходи + усложнения) като условие за договаряне, за да се избегне подценяване на нефинансовите компоненти (ICU, токсичности).
- Съгласуване с механизма за устойчивост - дефиниране дали и как ATMP разходите се третират в рамките на механизма (изключение, отделна група, отделен лимит), за да не се демотивира внедряването чрез системен страх от превишение.

Организационни и логистични Бариери

- Недостатъчна критична маса от центрове с пълния спектър от изисквания за ATMP (24/7 токсичности, ICU, афереза, криологистика, мултидисциплинарност).
- Липса на формализирана ATMP-акредитация и единни SOP за управление на процеса и усложненията.
- Зависимост от лечение в чужбина за част от високоспециализираните услуги при призната липса на специализиран капацитет в страната - намалява предвидимостта и затруднява планирането.
- Сложна верига на доставка и логистичен риск, който е нетипичен за конвенционални лекарства.

Решения

- Старт с 1-2 национални центъра (pilot) с ясни функционални критерии и последващо разширяване след оценка (learning phase).
- ATMP акредитационни критерии (национален стандарт): центров капацитет, обучение, минимален брой случаи, ICU договорености, алгоритми за CRS/ICANS, логистика и фармаковижиланс.
- Логистични договори и качество: сертифицирани оператори, мониторинг, резервни планове при отклонения.
- Сценарии за трансгранична грижа: докато капацитетът се изгражда, да има формализирани правила кога се използва лечение в чужбина, за да се минимизират неравенствата и забавянията.

Данни, регистри и проследяване на резултати - бариери

- Недостатъчна стандартизация на крайни точки и набори от данни по индикации, което прави моделите, базирани на резултат трудно изпълними
- Неравномерна дигитална зрялост на лечебните заведения и риск от непълни/закъснели данни
- Ограничена одитируемост
- Правни и технически изисквания за защита на данни (GDPR, информационна сигурност) - риск от забавяния при интеграция.

Решения

- Операционализиране на проследяване на ефекта като ATMP регистър
- Българската рамка предвижда събиране на информация и трансфер от болничните информационни системи към НСЦРЛП. Следва да се надгради чрез:
    - дефиниране на минимален набор от данни по индикации;
    - единни дефиниции на отговор/рецидив/PFS/OS;
    - автоматични проверки за качество и липсващи стойности.
- CED като междинно решение - временно покритие + RWD + преоценка (напр. 24 месеца).

- Одитен модел: независима верификация на резултат за плащане (комисия/външен одитор), лог на промени и прозрачни правила при липсващи данни.
- Интероперабилност: технически спецификации и тестови период за болничните ИС; минимизиране на ръчни форми и дублиране.
- Публични индикатори за отчетност (без конфиденциални цени): брой лекувани, проследяване, безопасност, основни резултати по точки.

Оптимални модели за финансиране

Предложението за България се базира на постепенно надграждане: започване с изпълними финансово-административни решения (краткосрочно), преминаване към структурирани договорни схеми и центрово внедряване (средносрочно) и достигане до устойчива архитектура, която комбинира предвидимост, плащане, съобразено с резултатите, и институционализирано генериране на реални данни (дългосрочно).

Минимален пакет (краткосрочни мерки, 6-12 месеца)

Цел: бързо създаване на работещи рамки за контрол на риска и подготовка за пилотно въвеждане, без да се изчаква пълна регистрова зрялост.

1. Национална „ATMP пътека“ (процедурен стандарт)
- кратка и ясна карта на процеса: критерии за селекция, центрова компетентност, график за решение и договаряне;
- дефиниране на ролите на НЗОК/МЗ/НСЦРЛП/ИАЛ и центровете.
2. Пилотен центров модел (1-2 центъра) с минимални критерии за готовност
- ICU достъп; денонощен протокол за усложнения; мултидисциплинарен екип;
- обучителни програми и първоначален одит („learning phase“).
3. Финансови инструменти, които са лесни за изпълнение
    - финансова MEA (отстъпка + цена-обем);
    - обемен контрол (квоти/слотове);
    - ясно третиране в рамките на механизма за устойчивост (отделна подгрупа/лимит), за да не се блокира въвеждането от страх от превишение.
4. Минимален RWD пакет
- минимум данни за идентификация на курса, дата на приложение, начални характеристики, ключови краткосрочни резултати (напр. 3 месеца) и безопасност;
- използване на наличната рамка за проследяване на ефекта от терапията.

Очакван резултат (6-12 месеца): функционален пилот с контрол на обема, частична предвидимост на разхода и техническа готовност за надграждане към модели, базирани на резултат.

Средносрочен модел (1-3 години)

Цел: преминаване от пилот към устойчиво финансиране чрез комбиниране на предвидим бюджетен коридор, разсрочване и начална, базирана на резултат-логика (CED/stop-clause).

1. Създаване на бюджетен коридор/специален фонд за ATMP
    - годишен ресурс + правила за квоти по индикации;
    - централизирано договаряне и публично отчетими индикатори.
2. Разсрочено плащане (pay-over-time) като базов „cash-flow“ инструмент
    - 3-5 годишен анюитет;

- договорни клаузи при загуба на проследяване/смърт/миграция;
- счетоводно планиране на бъдещите ангажименти.

3. CED като стандарт при висока несигурност (особено за нови индикации)
    - временно покритие + задължителен регистър + преоценка (18-24 месеца);
4. Стандартизиране на крайни точки и минимални данни по индикации
    - дефиниции за response/relapse/PFS/OS;
    - алгоритми за валидация и правила при липсващи данни;
    - одитен механизъм (вътрешен/външен) за верификация на резултат.
5. Разширяване на мрежата от центрове (ако е необходимо) и капацитетен план
    - критерии за отваряне на втори/трети център (обем, качество, безопасност);
    - договорни изисквания за отчетност и обучение.

Очакван резултат (1-3 години): предвидим разход (фонд/коридор), намален краткосрочен натиск (разсрочване) и контрол на несигурността (CED + начални, базирани на резултат тригери).

Дългосрочна архитектура (3-5 години)

Цел: институционализиран завършен модел, при който ATMP финансирането е устойчиво и управляемо чрез данни, одит и адаптивни договори.

1. Утвърден, базиран на резултат модел (performance-based MEA) за избрани ATMP
    - стъпаловидно плащане (0-12-24 месеца) или възстановяване на разходваните средства при липса на отговор;
    - ясни правила за верификация на резултати и механизъм за възстановяване/прекратяване;
    - независим одит и прозрачни процедури при спор.
2. Национална ATMP регистрова платформа (индикационни регистри)
    - интеграция с НСЦРЛП и НЗИС;
    - автоматизирано качество на данните, проследимост и одитируемост;
    - публични годишни доклади с агрегирани резултати и честота на завършване.
3. Институционализирана преоценка
    - преоценка на 24-36 месеца на база RWD (ефективност, безопасност, бюджетно въздействие);
    - адаптиране на договори и критерии; спиране/ограничаване при недоказана стойност.
4. Стабилизиране на трансграничната компонента
    - ясни критерии кога лечението остава в чужбина (редки педиатрични/свръх-сложни случаи) и кога се локализира;
    - намаляване на *ad hoc* решенията и увеличаване на предвидимостта.
5. Еквитет и легитимност като постоянен компонент
    - централизирани критерии; механизъм за второ мнение/обжалване; мониторинг на регионални разлики;
    - публична отчетност за време до лечение и достъп.

Очакван резултат (3-5 години): устойчив модел, близък до европейските добри практики с реално работещи базирани на резултати договори, регистрова платформа и предвидим

финансов коридор, адаптиран към българската бюджетна рамка и организационен капацитет.

В заключение, настоящия научен труд интегрира систематизиран литературен обзор, анализ на политики и нормативна рамка, сравнителен анализ между държави и сценарно/моделно разглеждане на бюджетно въздействие. Тази комбинация позволява да се проследи логическата връзка „регулация → HTA/реимбурсация → договаряне → реално приложение“, което е критично при ATMP. Анализът стъпва на международно признати институционални източници (OECD, Европейската комисия/European Observatory, EFPIA W.A.I.T. indicator) и национални публични отчетни документи (НЗОК - бюджети и отчети; нормативни методики), което минимизира риска от непроверими твърдения и осигурява възпроизводимост на изводите.

Проучването използва утвърдени сравнителни индикатори за достъп (време до наличност по методологията W.A.I.T.) и структурни показатели за лекарствена тежест/покритие (State of Health in the EU профили), което позволява позициониране на България без да се разчита на несъпоставими национални дефиниции. Предложените финансови решения са структурирани във времеви хоризонти (6-12 месеца; 1-3 години; 3-5 години) и разграничават минимално необходимите предпоставки (центрова готовност, RWD пакет) от по-сложните механизми (пълно договаряне на базата на резултат). Това е силна страна, тъй като международната литература подчертава административната тежест на този тип MEA и необходимостта от данни.

Моделният блок не претендира за точни нетни цени, а използва диапазони и параметри (цена, обем, успех на 12/24 месеца, разсрочване), което е методологично адекватно при конфиденциални отстъпки. Анализът на чувствителността идентифицира реалните двигатели на бюджета (обем и нетна цена) и разглежда организационната чувствителност (данни/регистри). Проучването идентифицира националната рамка за проследяване на ефекта от терапията и трансфера на данни към НСЦРЛП като конкретна опора за бъдещи, базирани на резултат/CEA/CED подходи, вместо да предлага решения, несъвместими с реалната инфраструктура.

Ограничения

Настоящото проучване е изцяло базирано на вторични източници и не включва собствено събиране на клинични данни на национално ниво. Това ограничава възможността за причинно-следствени заключения и за прецизни оценки на ефективност/безопасност в българската практика.

Ключов методологичен лимит при анализ на ATMP и високостойностни терапии е, че реалните нетни цени (след отстъпки), условията на договорите (MEA, споразумения за споделяне на риска) и механизмите за възстановяване често не са публични. Поради това бюджетните изчисления са сценарни и оперират с диапазони, а сравнителният анализ по държави разчита на прокси-индикатори и публично достъпни източници.

В България липсват (или не са системно публикувани) подробни данни на продуктово/индикационно ниво за: дата на подаване на досие, време до решение, време до реално започване на лечение, брой пациенти по индикации. Това не позволява точна декомпозиция на забавянето (EMA → подаване → решение → реално приложение) и налага използване на европейски сравнителни индикатори (W.A.I.T.) като приближение. Индикатори като W.A.I.T. измерват главно времето от EMA одобрение до национална наличност/реимбурсация, но не улавят изцяло последната стъпка реално приложение

(центрова готовност, логистика, листи на чакащи, вътрешноболнични процедури). При ATMP тази разлика е съществена и може да подценява реалните бариери на практика.

Сравнителните международни източници използват различни дефиниции (напр. аптечни продукти vs общо лекарства; публично покритие на лекарства; наличност/реимбурсация), което ограничава директната съпоставимост и налага внимателна интерпретация.

Моделният анализ използва примерна популация и параметри от международната литература и публични данни с цел методологична демонстрация и подкрепа на политически изводи. Той не замества официални оценки на здравни технологии, нито може да се използва директно за индивидуално решение за конкретен продукт без локални данни за обем, клинични резултати и договорни условия.

Анализът е от перспектива публичен платец и не включва пълна обществена перспектива (загубена производителност, тежест на обгрижващите лица, социални трансфери), нито количествено измерване на стойност в дългосрочен хоризонт. Това може да подцени общата икономическа стойност на ATMP при определени индикации, но е съзнателен избор за съответствие с практиката на бюджетно планиране.

Регулаторната и финансовата среда за иновации е динамична (напр. развитие на европейската HTA рамка, промени в национални методики и договорни механизми). Поради това част от процедурните детайли и приложимостта на предложените модели следва да се актуализират при бъдещи нормативни промени.

ИЗВОДИ

Генните и клетъчните терапии като иновативни терапии представляват висококомплексни, ресурсно-интензивни здравни технологии, при които регулаторното одобрение (EMA) е необходимо, но не е достатъчно условие за реален достъп. Пътят до пациента неизбежно включва оценка на здравни технологии, договаряне и организационна готовност, което прави ATMP системно зависими от качеството на управлението, а не само от наличието на продукт.

Международната практика показва доминиране на финансови MEA (отстъпки, цена-обем), докато договорите, базирани на резултат се прилагат по-рядко и селективно поради административна тежест, нужда от стандартизирани крайни точки и надеждни данни от реалната практика.

Сравнителните индикатори за „време до наличност“ (EMA → национална наличност) показват, че България е сред държавите с по-дълъг период до наличност, приблизително 768 дни за кохорта 2020-2023, което е над средното за ЕС и значимо по-бавно спрямо ранно-достъпни системи като Германия. Следователно, основната бариера не е само цена, а комбинация от процесна продължителност, бюджетна чувствителност и организационни ограничения. В българския контекст бариерите се групират в четири критични блока: бюджетни и договорни; процедурни; организационно-логистични; данни/регистри.

Сценарният анализ показва, че при малки обеми (напр. 10-15 пациенти/год.) първоначалното плащане създава най-висок краткосрочен риск за бюджета, докато разсрочването намалява 3-годишния разход за сметка на натрупване на многогодишни задължения. Моделите, базирани на резултат и комбинираните модели имат потенциал да ограничат риска „плащане за неуспех“, но са реалистични само при работещи регистри, стандартизирани крайни точки и одитируеми данни.

Най-подходящият модел за България е поетапна архитектура, която започва с минимално изпълним пакет (финансова MEA + квоти + минимален RWD), преминава към специален фонд/бюджетен коридор и разсрочено плащане, и достига до комбиниран, базиран на резултат модел след укрепване на регистровата и одитна инфраструктура.

ПРЕПОРЪКИ

Препоръки към Министерски съвет и народните представители

1. Непрестанна актуализация на законодателството, свързано с достъпа до иновативни терапии, включително генни и клетъчни, в съответствие с европейските регулации и етични стандарти.
2. Включване на генните и клетъчни терапии като приоритет в Националната здравна стратегия, с акцент върху стимулиране на научни изследвания и клинични изпитвания в България.
3. Законодателна рамка за защита на правата на пациентите**, включително информирано съгласие, достъп до информация и участие в решенията за терапия.

Препоръки към Министерство на здравеопазването

1. Създаване на централизирана платформа за информация относно генни и клетъчни терапии – показания, рискове, достъп, регистрирани продукти.
2. Изграждане на национален регистър на пациенти, лекувани с генни и клетъчни терапии, с цел проследяване на ефективността и безопасността.
3. Създаване на специален фонд за лечение на редки заболявания, чрез който да се осигуряват критично важни терапии, особено, с цел навременно лечение.
4. Инициране на образователни кампании за медицински специалисти и пациенти относно възможностите и ограниченията на генните и клетъчни терапии.

Препоръки към Изпълнителната агенция по лекарствата

1. Ускоряване на процедурите за одобрение и достъп до генни и клетъчни терапии чрез облекчени административни механизми.
2. Активизиране на работата на Комисията за лекарствени продукти за модерни терапии по чл. 47, ал. 1, т. 7 от ЗЛПХМ и засилване на нейната фукция по комуникация с медицинските специалисти и предоставяне на експертни мнения и препоръки.
3. Повишаване на прозрачността за АТМР чрез нарочно създаден публичен регистър на одобрени терапии и текущи клинични изпитвания.

Препоръки към институцията провеждаща ОЗТ в България (НСЦРЛП)

1. Разработване на механизъм за финансиране и реимбурсиране на иновативни терапии, включително съвместно финансиране с международни партньори.
2. Включване на пациенти и техни представители от пациентски организации в експертни групи за оценка на генни и клетъчни терапии.
3. Утвърждаване на по-специфични критерии за включване в ПЛС и реимбурасация на генни и клетъчни терапии, базирани на данни от реалната клинична практика.
4. Публично информиране за напредъка на оценките на здравните технологии на генни и клетъчни терапии, с цел повишаване на прозрачността и доверието на лекарите и пациентите в тях.

Препоръка към НЗОК

- Използване на данни от реалната клинична практика за оценка на терапевтичната ефективност и разходната ефективност на генни и клетъчни терапии, с цел включване в реимбурсиране.

Препоръки към пациентските организации

- 1. Активно участие в процесите по оценка на здравни технологии (ОЗТ), свързани с генни и клетъчни терапии.
- 2. Организиране на обучителни инициативи за повишаване на информираността на пациентите относно възможностите на генните и клетъчни терапии..

Препоръка към Медицинските университети

- Включване на теми за генни и клетъчни терапии в учебните програми, както и създаване на модули за продължаващо обучение на лекари и фармацевти.

Препоръка към медиите

- Отговорно отразяване на темата „генни и клетъчни терапии“, чрез консултации с експерти и представяне на балансирана информация за иновативните терапии, техните ползи и рискове.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Формулирана е рамка, която дефинира достъпа до генни и клетъчни терапии като резултат от взаимодействието на четири подсистеми: регулация и оценка (EMA/HTA), финансиране и договаряне, организационна готовност на центровете и данни/регистри за проследяване.
2. Бюджетната устойчивост на ATMP в България е значително повлияна от високата относителна тежест на лекарствата, което означава, че тези лекарства имат значително влияние върху бюджета поради високите разходи и необходимостта от ефективно лечение, както и от ограниченото публично покритие на лекарствените разходи, което определя по-тесен коридор за високостойностни иновации.
3. Разработен е сравним аналитичен модел за позициониране на България спрямо избрани държави в ЕС, използващ: индикатор за време до наличност (EMA → национална наличност), базиран на W.A.I.T., и структурни показатели за лекарствена тежест и публично покритие. Това позволява възпроизводимост на сравнението при ограничени национални серии по продуктово/индикационно ниво.
4. Разработена е методика за работа в условията на конфиденциални отстъпки и нетни цени, чрез диапазонни допускания и индекси и прагова оценка за капацитет при бюджетен коридор. Този подход е адекватен за ATMP, където публичната прозрачност на реалните цени е ограничена.

Приноси с приложен характер

1. Разработена е приложима „пътна карта“ за финансиране на ATMP, която комбинира: краткосрочни мерки, средносрочен модел и дългосрочна архитектура.
2. Предложен е комбиниран модел, който едновременно адресира първоначалния бюджетния риск, клиничната несигурност, нуждата от отчетност и легитимност.
3. Идентифицирана е конкретна възможност за трансформация на съществуващия механизъм за проследяване на ефекта и трансфер на данни към НСЦРЛП въз основа на договаряне на базата на постигнат резултат чрез минимална база данни, унифицирани крайни точки и одит.
4. Разработен е приложим инструмент за управленска практика: систематизация на рисковете и съответните мерки за минимизация, който може да се използва при планиране на пилотни програми и при договаряне.
5. Предложен е прагова формула за определяне на максимален брой пациенти при фиксиран бюджетен коридор, което позволява управляемо внедряване и намалява риска от вътрешногодишни превишения в сегментите с висок лекарствен натиск.

Научни публикации свързани с дисертационния труд:

1. **Банковски, С.**, Е. Григоров. Достъп до иновативни здравни технологии със статут на лекрства в България. *Здраве и Наука (ISSN 1314-3360)*, 2026 (16), No.1.
2. Григоров, Е., **С. Банковски**, П. Салчев. Международен опит в достъпа до пазара, оценката на здравните технологии и моделите за реимбурсиране на лекарствени продукти за модерна терапия. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852),* 2026 (12), No. 1. (Индексирано в ROAD, Crossref, Google Scholar, ICI и Българска медицинска литература, Web of Science)
3. **Банковски, С**., Е. Григоров. Генни и клетъчни терапии – регулаторни аспекти и практическо приложение в съвременната медицина. *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2025 (33), No.2

Участия в научни прояви с постери:

- Стефанова, Ц., **С. Банковски**, Е. Григоров. ГЕННАТА ТЕРАПИЯ КАТО ПОТЕНЦИАЛНА АЛТЕРНАТИВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА Х-СВЪРЗАНА МИОТУБУЛНА МИОПАТИЯ. VIII-ми Конгрес по фармация с международно участие, 27-30 април 2023г. хотел „Рила“, к.к. Боровец. *Електронна книга с абстракти от конгреса (ISBN 978-954-8137-16-4), постер 147.*
- **Bankovski S.**, S. Tsenov. THE FUTURE OF THE TREATMENT OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES (GENE AND CELL THERAPIES). Eighth Pharmaceutical Business Forum with Scientific and Practical Conference “Pharmacists and doctors - united to support the patient” HYBRID on 28-29 October 2022, Medical University of Varna, Bulgaria, *Scripta Scientifica Pharmaceutica (ISSN print: 2367-6000, ISSN online: 2367-5500)*, 2022, Vol. 9, No. 1, Suppl. 1, p.14.
- Kar, D., **S. Bankovski**, E. Grigorov. THE EMERGING PHARMACIST ROLE IN PHARMACOVIGILANCE FOR GENE AND CELL THERAPIES. Eighth Pharmaceutical Business Forum with Scientific and Practical Conference “Pharmacists and doctors - united to support the patient” HYBRID on 28-29 October 2022, Medical University of Varna, Bulgaria, *Scripta Scientifica Pharmaceutica (ISSN print: 2367-6000, ISSN online: 2367-5500)*, 2022, Vol. 9, No. 1, Suppl. 1, p.49.
- Kar, D., **S. Bankovski**, E. Grigorov. THE GROWING INVOLVMENT OF THE PHARMACIST IN EVALUATING THE SAFETY OF GENE AND CELL TREATMENTS. International Biomedical Congress Sofia 2022, 4-6 November, Sofia, Bulgaria, *Book of abstracts*, p. 30
- Boyanova, D., **S. Bankovski**, E. Grigorov. PROSTATE CARCINOMA - NEW PHARMACOTHERAPY OPPORTUNITIES. Sixth Pharmaceutical Business Forum with Scientific and Practical Conference “Pharmaceutical education – knowledge transfer to practice” 25-27 October 2019, Medical University of Varna, Hotel Cherno more, Bulgaria, *Scripta Scientifica Pharmaceutica (ISSN print: 2367-6000, ISSN online: 2367-5500),* 2019, Vol. 6, No. 1, Suppl. 1, p.25.