МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

Д-р Стамен Георгиев Банковски

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

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.

Съдържание

1.ВЪВЕДЕНИЕ 7

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 9

2.1.Теоретични основи на генните и клетъчните терапии 9

2.2. Глобален опит - достъп, оценка на здравни технологии (HTA) и модели за реимбурсиране 22

2.3. Европейски и регионален контекст 34

2.4. Български контекст 46

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 53

3.1. Цел 53

3.2. Задачи 53

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 54

4.1. Дизайн на проучването 54

4.2. Източници на данни 54

4.3. Литературно търсене 56

4.4. Методи на анализ 56

4.5. Фармакоикономически подходи 58

5. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 62

5.1. Европейски тенденции при ATMP 62

5.2. Модели за финансиране в ЕС - картографиране 67

5.3. България - регулаторни и организационни механизми 71

5.4. Сценарен/моделен анализ за България 88

6. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 103

6.1. Интерпретация на резултатите в контекста на международната литература 103

6.2. Специфики на българския модел 104

6.3. Бариери и решения 106

6.4. Оптимални модели за финансиране 109

7. ОГРАНИЧЕНИЯ 113

8. ИЗВОДИ 114

9. ПРЕПОРЪКИ 115

10. ПРИНОСИ 117

11. БИБЛИОГРАФИЯ 118

Използвани съкращения

На български език

БВП – брутен вътрешен продукт
БМП – болнична медицинска помощ
ДВ – Държавен вестник
ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина
ЕАД – еднолично акционерно дружество
ЕК – Европейска комисия
ЕМД – електронно медицинско досие
ЕО – Европейска общност
ЕС – Европейски съюз
ЕЗЗ – електронен здравен запис
ЗЗО – Закон за здравното осигуряване
ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата
ИС – информационна система
ИТ – информационни технологии
ЛЗ – лечебно заведение
ЛП – лекарствен продукт
МБАЛНП – многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия
МЗ – Министерство на здравеопазването
НЗИС – Национална здравноинформационна система
НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
НСЦРЛП – Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
НЦОЗА – Национален център по обществено здраве и анализи
ОЗТ – оценка на здравните технологии
ПЛС – Позитивен лекарствен списък
ПМС – Постановление на Министерския съвет
ПРУ – притежател на разрешение за употреба
САЩ – Съединени американски щати
СБАЛДБ – специализирана болница за активно лечение на детски болести
СПИН – синдром на придобита имунна недостатъчност
УМБАЛ – университетска многопрофилна болница за активно лечение

На английски език

AA – ускорено оценяване (accelerated assessment)
AAP – ранен достъп (autorisation d'accès précoce)
ADA – анти-лекарствени антитела (anti-drug antibodies)
AE – нежелани събития (adverse events)
AIFA – Италианска агенция по лекарствата (Agenzia Italiana del Farmaco)
ALL – остра лимфобластна левкемия (acute lymphoblastic leukemia)
AMNOG – германски закон за реорганизация на лекарствения пазар (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)

ASCT – автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (autologous stem cell transplantation)
ATC – анатомо-терапевтично-химична класификация (Anatomical Therapeutic Chemical)
ATMP – иновативни терапии (advanced therapy medicinal products)
BCMA – антиген на съзряването на B-клетките (B-cell maturation antigen)
BDA – Българска агенция по лекарствата (Bulgarian Drug Agency)
BIA – анализ на бюджетното въздействие (budget impact analysis)
BT – обозначение „пробивна терапия“ (Breakthrough Therapy)
CAR-T – T-клетъчна терапия с химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor T-cell)
CAT – Комитет по иновативни терапии (Committee for Advanced Therapies)
CD28 – ко-стимулиращ домейн CD28 (CD28)
CDF – Фонд за онкологични лекарства (Cancer Drugs Fund)
CDx – съпътстваща диагностика (companion diagnostics)
CEA– анализ разход-ефективност (cost-effectiveness analysis)
CED – покритие при условие за генериране на доказателства (coverage with evidence development)
CEE – Централна и Източна Европа (Central and Eastern Europe)
CEPS – Икономически комитет за здравни продукти (Comité économique des produits de santé)
CHEERS – стандарти за докладване на икономически оценки (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)
CHMP – Комитет по лекарствени продукти в хуманната медицина (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CMA – условно разрешение за употреба (conditional marketing authorisation)
CRS – синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome)
CTC – условно продължаване на лечението (дизайн на договор/покритие) (conditional treatment continuation)
CTIS – Информационна система за клинични изпитвания (Clinical Trials Information System)
CTLA – условно и времево ограничено одобрение (conditional and time-limited approval)
CTMP – соматична клетъчна терапия (somatic cell therapy medicinal product)
CV – договори „разход-обем“ (cost-volume)
CVR – договори „разход-обем-резултат“ (cost-volume-result)
DARWIN – мрежа DARWIN EU за анализ на данни от реалната практика (Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU))
DDD – дефинирана дневна доза (defined daily dose)
DLBCL – дифузен едроклетъчен B-клетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma)
DRG – диагностично-свързани групи (diagnosis-related group)
EBV – вирус на Epstein–Barr (Epstein–Barr virus)
EC – Европейска комисия (European Commission)
EAMS – Схема за ранен достъп до лекарства (Early Access to Medicines Scheme)
EFPIA – Европейска федерация на фармацевтичните индустрии и асоциации (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)

EMA – Европейска агенция по лекарствата (European Medicines Agency)
EU – Европейски съюз (European Union)
EU5 – петте основни пазара в Европа (Германия, Франция, Италия, Испания, Обединеното кралство) (EU5 (Germany, France, Italy, Spain, United Kingdom))
EUnetHTA – Европейска мрежа за оценка на здравни технологии (European Network for Health Technology Assessment)
EUR – евро (euro)
FT – обозначение „бърза пътека“ (Fast Track)
G-BA – Федерален смесен комитет (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GDP – брутен вътрешен продукт (gross domestic product)
GKV – законова здравноосигурителна система в Германия (gesetzliche Krankenversicherung)
GMP – добра производствена практика (good manufacturing practice)
GTMP – генен терапевтичен лекарствен продукт (gene therapy medicinal product)
HAS – Висш здравен орган (Haute Autorité de Santé)
HID – високоиновативни лекарствени продукти (highly innovative drugs)
HSCT – трансплантация на хемопоетични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation)
HTA – оценка на здравните технологии (health technology assessment)
ICANS – невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICER – инкрементално съотношение разход-ефективност (incremental cost-effectiveness ratio)
ICH – Международен съвет за хармонизация (International Council for Harmonisation)
ICU – отделени за интензивно лечение
ILAP/EAMS – Път за иновативно лицензиране и достъп (Innovative Licensing and Access Pathway)
IMF – Международен валутен фонд (International Monetary Fund)
INN – международно непатентно наименование (international non-proprietary name)
IQWiG – Институт за качество и ефективност в здравеопазването (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
ISPOR – Международно дружество по фармакоикономика и изследване на резултатите (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)
ITC– индиректно сравнение на терапии (indirect treatment comparison)
JCA – съвместна клинична оценка (joint clinical assessment)
JSC – съвместни научни консултации (joint scientific consultations)
MA – разрешение за употреба (marketing authorisation)
MAH – притежател на разрешение за употреба (marketing authorisation holder)
MAIC – съпоставяне с корекция по характеристики (matching-adjusted indirect comparison)
MEA – споразумения за управляем достъп (managed entry agreements)
MEDLINE – база данни MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
NHS – Национална здравна служба (National Health Service)

NHIF – Национална здравноосигурителна каса (National Health Insurance Fund)
NICE – Национален институт за здраве и клинични постижения (National Institute for Health and Care Excellence)
OBR – заплащане, базирано на резултати (outcomes-based reimbursement)
OECD – Организация за икономическо сътрудничество и развитие (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OOP – преки плащания от джоба (out-of-pocket payments)
OS – обща преживяемост (overall survival)
OTC – лекарствени продукти без рецепта (over-the-counter)
PFS– преживяемост без прогресия (progression-free survival)
PIM – обозначение „обещаващо иновативно лекарство“ (Promising Innovative Medicine)
PMD – лекарствени продукти и медицински изделия (pharmaceuticals and medical devices)
PMDA – Японска агенция по лекарствени продукти и медицински изделия (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
PPP – паритет на покупателната способност (purchasing power parity)
PR – обозначение „приоритетен преглед“ (Priority Review)
PRIME – схема PRIME за приоритетни лекарства (PRIority MEdicines)
PSA – вероятностен анализ на чувствителността (probabilistic sensitivity analysis)
PTLD – посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (post-transplant lymphoproliferative disorder)
QALY – година живот, коригирана по качество (quality-adjusted life-year)
RCT – рандомизирано контролирано проучване (randomized controlled trial)
RMAT – обозначение „иновативна терапия в регенеративната медицина“ (regenerative medicine advanced therapy)
RPE65 – ген RPE65 (retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein (RPE65))
RSS – схеми за споделяне на риска (risk-sharing schemes)
RWD – данни от реалната практика (real-world data)
RWE – доказателства от реалната практика (real-world evidence)
SCD – сърповидно-клетъчна болест (sickle cell disease)
SHA – Система за здравни сметки (System of Health Accounts)
SHI – социално здравно осигуряване (social health insurance)
SOP – стандартна оперативна процедура (standard operating procedure)
SQ – подкожно приложение (subcutaneous)
SUSAR – подозирана неочаквана сериозна нежелана лекарствена реакция (suspected unexpected serious adverse reaction)
TEP – тъканно-инженерен продукт (tissue-engineered product)
UK – Обединено кралство (United Kingdom)
WHO – Световна здравна организация (World Health Organization)
ZUMA-1 – клинично проучване ZUMA-1 (ZUMA-1 trial)

1.ВЪВЕДЕНИЕ

> “ **Cell and gene therapies represent a new paradigm in medicine—treatments that aim not just to manage disease, but to cure it.” — Carl H. June**
> (american physician-scientist and immunologist best known for pioneering CAR-T cell therapy, one of the most important breakthroughs in modern cancer immunotherapy.)
>
> *„Клетъчните и генните терапии представляват нова парадигма в медицината – лечения, които целят не само да контролират болестта, но и да я излекуват.“ – Карл Х. Джун (американски лекар, учен и имунолог, най-известен с пионерската си дейност в CAR-T клетъчната терапия, един от най-важните пробиви в съвременната имунотерапия на рака.)*

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 [1]. 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 [2].

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 [3].

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 [4].

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 [5].

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 АТМР (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 АТМР, 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 АТМР 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 [6].

Научната значимост на дисертационния труд произтича от необходимостта да се интегрират три линии на анализ: (1) регулаторна рамка за АТМР, (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 (АТМР) 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.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1.Теоретични основи на генните и клетъчните терапии

Дефиниции - генна терапия, клетъчна терапия, тъканно-инженерни продукти

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 [7], [8].

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 [9], [10].

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 [9], [10].

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 [7].

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 [8], [11].

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.“* [12]

Класификация на ATMP (регулаторна и технологична)

Класификацията на лекарствените продукти за модерна терапичя(advanced therapy medicinal products, ATMP) има двоен характер - регулаторен (юридически дефиниран в правото на ЕС) и технологичен (свързан с платформата, начина на производство и биологичния механизъм). Регулаторната класификация е определяща за пътя към разрешаване за употреба и надзор, а технологичната - за оценката на рисковете, логистиката, избора на крайни точки и реалистичните модели за проследяване и финансиране [7], [11], [13].

Фигура 1. Класификация на ATMP

В регулаторен смисъл ATMP се разделят на четири подтипа - генни терапии, соматични клетъчни терапии, тъканно-инженерни продукти и комбинирани ATMP (combined ATMP, cATMP) (Таблица 1). Когато един продукт потенциално попада в повече от една категория, Регламент (ЕО) № 1394/2007 прилага демаркационни правила, които минимизират „двусмислието“ - например продукт, който може да се разглежда едновременно като генна терапия и като клетъчна/тъканно-инженерна терапия, се третира като генна терапия, а продукт между sCTMP и TEP се третира като тъканно-инженерен [7], [11].

Таблица 1. Регулаторни категории ATMP и ключови отличителни критерии (обобщение по правото на ЕС и EMA)

Категория	**Активна субстанция / „носител“**	**Ключов критерий**	**Типичен технологичен профил**
GTMP	рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифицирани клетки	ефектът е пряко свързан с нуклеиновата последователност/експресията	*in vivo* векторни платформи; *ex vivo* генетична модификация
sCTMP	клетки/тъкани	съществена манипулация и/или различна съществена функция при реципиента	автоложни/алогенни клетъчни продукти, имуноклетъчни терапии

TEP	„инженерни“ клетки/тъкани	цел - регенерация/възстановяване/замяна на тъкан	клетки + матрици/скелети; биоматериали
cATMP	ATMP + медицинско изделие като интегрална част	изделието е част от крайния продукт и е функционално интегрирано	клетъчно/тъканно-инженерно изделие, импланти, скелети, матрици

Генни терапии

На равнище „технологични платформи“ GTMP обхващат както *in vivo* подходи (директно въвеждане на вектор), така и *ex vivo* подходи (генетична модификация на клетки извън организма и последващо приложение) [9], [11].

Критично важен регулаторен момент е, че генетично модифицираните клетки могат да бъдат класифицирани като GTMP, когато основният терапевтичен ефект се дължи на рекомбинантната нуклеинова киселина и/или експресията й. Именно поради това терапии като CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) в европейската практика се разглеждат като „клетъчно-базирана генна терапия“ в рамките на ATMP, тъй като включват генетична модификация на Т-клетки за експресия на рецептор, който определя механизма на действие [9], [14], [15].

От технологична гледна точка GTMP могат да се групират според целта на генетичната намеса - генна добавка (gene addition), генна корекция/редактиране (gene editing) или генно заглушаване (gene silencing), както и според вектора - вирусен или невирусен. Тези различия влияят върху профила на риска, вероятността за продължителен ефект и дизайна на постмаркетинговото проследяване, което е пряко свързано с последващите модели на заплащане [8], [11], [13].

Първата регулаторно одобрена гена терапия в света е Casgevy**. Това е иновативно лекарство,** базирано на технологията CRISPR/Cas9 за редактиране на гени, използвана за лечение на някои наследствени заболявания на кръвта. Действието му е насочено към модифицират собствените стволови клетки на пациента. Терапията е разработена от компаниите Vertex Pharmaceuticals и CRISPR Therapeutics.

Първите регулаторни одобрения са дадени през 2023 г. от Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Великобритания) и по-късно и от U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Casgevy има разрешение за употреба I в Европейския съюз, като решението на EMA се базира на:

- Комитетът по лекарствата за хуманна употреба (CHMP) на European Medicines Agency дава положително становище за условно разрешение за употреба през декември 2023 г.
- След това European Commission издава условно разрешение за употреба в ЕС през февруари 2024г.

На Casgevy е дадено условно разрешение за употреба (conditional marketing authorisation). Това означава, че:

- лекарството се допуска по-рано, защото лекува сериозно заболяване с неудовлетворена медицинска нужда,
- производителят трябва да предоставя допълнителни клинични данни след одобрението.

Случаят с Джеси Гелсингър (Jesse Gelsinger) представлява един от най-значимите и често цитирани примери в историята на генните терапии, който оказва съществено влияние върху развитието на клиничните изпитвания и регулаторните изисквания в тази област [16]. През 1999 г. 18-годишният пациент, страдащ от рядко наследствено метаболитно заболяване – Ornithine transcarbamylase deficiency, участва във фаза I клинично изпитване на експериментална генна терапия в Университета на Пенсилвания (University of Pennsylvania). Целта на проучването е била да се оцени безопасността на терапевтичен подход, при който чрез вирусен вектор се доставя функционално копие на дефектния ген в чернодробните клетки на пациента [17]. В рамките на изпитването на пациента е приложен аденовирусен вектор, съдържащ коригиран вариант на гена, отговорен за синтеза на ензима орнитин-транскарбамоилаза. Малко след инфузията обаче се развива тежка системна имунна реакция към вирусния вектор, която води до масивен възпалителен отговор, последван от остра чернодробна недостатъчност, респираторни усложнения и мултиорганна недостатъчност. Пациентът умира четири дни след прилагането на терапията, което се превръща в първия широко документиран фатален случай, свързан с генна терапия, която е в процес на клинично изпитване [18].

Последвалите разследвания разкриват редица етични и процедурни проблеми, включително недостатъчно докладване на предходни нежелани събития при животински модели и участници в ранни етапи на изпитването, както и въпроси, свързани с процеса на информирано съгласие и потенциални конфликти на интереси [19]. Този случай предизвиква сериозна дискусия в научната и регулаторната общност и води до временно забавяне на развитието на генната терапия в началото на XXI век.

В дългосрочен план случаят на Джеси Гелсингър оказва съществено влияние върху развитието на по-строги стандарти за безопасност и етични изисквания при клиничните изпитвания на генни терапии. Той допринася за подобряване на системите за докладване на нежелани събития, засилване на регулаторния контрол и разработване на по-безопасни вирусни вектори. Натрупаният опит от този случай изиграва важна роля за формирането на съвременните подходи в транслационната медицина и за развитието на ново поколение генни и клетъчни терапии.

Соматични клетъчни терапии

Технологично sCTMP се делят най-често на автоложни и алогенни, а също и по начина на „манипулация“ - експанзия, активиране, диференциация или други процеси, които водят до промяна на функционалния профил. Важно е, че не всяка клетъчна терапия е ATMP - регулаторният статус зависи именно от критериите за съществена манипулация и/или промяна в съществената функция, поради което EMA поддържа специализирани указания и механизъм за научна препоръка по класификация [11], [20].

Тъканно-инженерни продукти

Технологично TEP често комбинират клетъчен компонент с биоматериали - матрици, скелети или носители, които подпомагат структурното възстановяване и

интеграцията в тъканта. Това предполага специфични изисквания към качеството и контрола, както и комплексни критерии за оценка на клиничната полза - например не само биомаркерен или функционален ефект, а и трайност на тъканната интеграция и безопасност. Този профил е особено важен при дискусията за финансиране, тъй като крайните точки и времевият хоризонт на оценяване се различават от тези при класическите лекарствени продукти [11], [13].

Фигура 2. Тъканно-инженерни продукти

Комбинирани ATMP

Комбинираните ATMP са иновативни терапии, които инкорпорират като интегрална част едно или повече медицински изделия (medical device) или активни имплантируеми медицински изделия (active implantable medical device), като клетъчният или тъканният компонент е неразделна част от крайния продукт. Регламент (ЕО) № 1394/2007 въвежда тази категория, за да отрази реалността на продукти, при които терапевтичният ефект е резултат от функционална интеграция между биологичния компонент и изделието - например матрици/скелети или имплантируеми конструкции с клетки [7], [13].

Фигура 3. Комбинирани АТМР

От регулаторна гледна точка cATMP изискват едновременно покриване на изискванията за лекарствен продукт и на приложимите съществени изисквания за изделието като част от досието. Технологично това означава по-сложна валидация на производствения процес, по-сложно управление на качеството и специфични постмаркетингови задължения. В контекста на достъпа и финансирането cATMP са показателни за необходимостта от координирани институционални решения - не само цена на медикамента, а цялостен пакет, включващ изделие, процедура, центрови капацитет и проследяване [7], [8], [20].

Механизми на действие и платформи

Механизмите на действие на генните и клетъчните терапии са пряко свързани с начина, по който терапевтичният „товар“ (генетична информация, модифицирани клетки или тъканни конструкции) достига до таргетната тъкан и как се поддържа ефектът във времето. В практиката това се реализира чрез две основни архитектури на разработване и приложение - *in vivo* и *ex vivo*, както и чрез набор от векторни платформи и производствени подходи, които определят профила на ефективност, безопасност, логистична сложност и изискванията към качеството (good manufacturing practice, GMP) [21], [22], [23].

In vivo срещу ex vivo подходи

In vivo подход (*in vivo* gene therapy) означава директно приложение на терапевтичен вектор/конструкт в организма, като целта е доставяне на нуклеинова киселина до определени клетки *in situ* и постигане на терапевтичен ефект чрез експресия на трансген, генна корекция/редактиране или потискане на патологична експресия [21], [22], [23].

Този подход има потенциал за относително по-лесен клиничен поток (еднократно приложение без индивидуално производство за всеки пациент при някои платформи), но

поставя високи изисквания към тъканната специфичност (тропизъм), контрола на дозата, биодистрибуцията и имуногенността. Поради това регулаторните очаквания включват детайлни данни за биодистрибуция, персистенция/клирънс, потенциално отделяне (shedding) и оценка на риска от нежелани ефекти, включително при векторни системи [23].

Ex vivo подход (*ex vivo* gene/cell therapy) се базира на извличане на клетки от пациента (или донор), обработка/генетична модификация извън организма, последвана от контрол на качеството и реинфузия/имплантация [21], [22]. Предимства на *ex vivo* архитектурата са:

- възможност за селективност и контрол върху клетъчната популация, която ще бъде приложена;
- възможност за междинни и финални тестове за идентичност, чистота и потентност преди освобождаване на партидата;
- намаляване на част от системните рискове, свързани с неконтролирана експозиция на вектор *in vivo*.

Ограниченията са свързани с персонализирания производствен цикъл (особено при автоложни продукти), необходимостта от специализирана инфраструктура и по-сложната верига „идентичност-проследяемост“ (chain of identity/chain of custody) [21], [22].

В контекста на клетъчните терапии, включително CAR-T, *ex vivo* моделът е доминиращ, тъй като генетичната модификация на Т-клетки и контролът на функционалните им характеристики са критични за клиничната безопасност и ефикасност [24], [25].

Фигура 4. In vivo срещу ex vivo подходи при клетъчните терапии

Векторни платформи (вирусни/невирусни)

Векторната платформа определя как терапевтичната нуклеинова киселина (или генетичният модул) се доставя до клетките, каква е продължителността на експресията, както и ключови рискове (имуногенност, интеграция в генома, ограничение на товарния

капацитет). На концептуално ниво векторите се разделят на вирусни и невирусни [21], [22], [23].

Вирусните вектори (viral vectors) включват най-често:

- адено-асоциирани вируси (adeno-associated virus, AAV) - широко използвани при *in vivo* генни терапии поради относително благоприятен профил и ефективна трансдукция на определени тъкани, но с ограничения за размер на генетичния товар и възможна имунна реактивност;
- лентивирусни/ретровирусни вектори (lentiviral/retroviral vectors) - често използвани при *ex vivo* генна модификация на клетки (напр. CAR-T; хематопоетични стволови клетки), като основен научен и регулаторен фокус е рискът от интеграция и свързани генотоксични ефекти, което налага специфични предклинични и клинични оценки [21], [22], [23].

Невирусните платформи (non-viral delivery) обхващат плазмидни ДНК конструкции, липидни/полимерни наночастици (например за доставяне на нуклеинови киселини), електропорация и системи за транспозони/интегрази, както и директно доставяне на комплекси за геномно редактиране. В сравнение с вирусните вектори, невирусните подходи потенциално намаляват част от вирус-специфичните рискове, но могат да имат ограничения по отношение на ефективност на доставянето, тъканна специфичност и стабилност на експресията [22], [23].

CAR-T

CAR-T представлява форма на генетично модифицирана клетъчна имунотерапия, при която Т-лимфоцити се модифицират да експресират синтетичен рецептор (CAR), който разпознава таргетен антиген на туморната клетка и активира Т-клетъчния ефекторен отговор [24], [25], [26]. Структурата на CAR класически включва:

- екстрацелуларен домейн за разпознаване на антигена (често scFv - single-chain variable fragment);
- „hinge“ и трансмембранен домейн;
- вътреклетъчни сигнални домейни, включително CD3ζ и един или повече костимулиращи домейни (например CD28 или 4-1BB), които определят активация, персистенция и функционален профил [25], [26].

Фигура 5. Класическа структура на CAR

Клинично-технологичният процес при автоложните CAR-T терапии най-често включва: левкофереза → активиране и генетична модификация на Т-клетки (често с лентивирусен/ретровирусен вектор) → експанзия → контрол на качеството и освобождаване на партида → лимфодеплетираща химиотерапия → инфузия на CAR-T продукта [24], [25].

Ключовите особености на CAR-T, свързани с достъпа и финансирането, са:

- висока клинична стойност при определени показания, но с вариабилност на отговора и необходимост от дефиниране на подходящи крайни точки за оценка;
- токсичности, специфични за механизма, особено синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и неврологична токсичност (напр. ICANS), които изискват опитни центрове и стандартизирани алгоритми за управление;
- риск от „антигенен ескейп“ (antigen escape) и други механизми на резистентност, които ограничават трайността на ефекта при част от пациентите;
- сложен и чувствителен към време производствен цикъл, което влияе върху достъпността, логистичните разходи и необходимостта от национална организация на центрове и маршрути на пациента [24], [27].

Изисквания към производството и качеството (GMP)

Производството на ATMP се отличава от класическите лекарствени продукти поради биологичната вариабилност, често малките партиди, кратките срокове на годност, автоложния характер на много продукти и високата чувствителност към контаминация и вариации в процеса. Поради това Европейската комисия приема специфични Насоки за GMP за ATMP, които са публикувани като Part IV на EudraLex Volume 4 и са приложими от 22.05.2018 г. Същевременно е посочено, че традиционният Annex 2 не се прилага за ATMP, за които важи Part IV [28], [29], [30], [31].

На принципно ниво специфичните GMP изисквания за ATMP могат да се систематизират в няколко основни аспекта:

- Риск-базиран подход (risk-based approach) - необходимостта контролите да бъдат пропорционални на идентифицираните рискове, като се отчита спецификата на продукта, процеса и клиничната употреба [29];
- Проследяемост и верига на идентичност - при автоложни продукти като CAR-T управлението на идентичността и проследяемостта между пациент-проба-междинни материали-краен продукт е критичен компонент на качеството и пациентската безопасност, с практическо отражение върху информационните системи, етикетиране и логистика [29];
- Контрол на стартови материали и критични суровини - стартовите материали (клетки/тъкани, вектори, реагенти) имат значително влияние върху вариабилността и риска, поради което квалификацията на доставчици, спецификациите и контролът на входящите материали са централни за съответствието на GMP [29], [32];

- Аспекти на стерилност и контрол на контаминации - много ATMP се произвеждат като стерилни продукти или изискват асептични етапи, а кратките срокове на годност ограничават възможността да се изчакат резултати от стерилност преди приложение. Това поставя високи изисквания към контрола на процесите, валидираните методи и управлението на отклоненията, както е отразено в рамката на EudraLex и Part IV [28], [29], [30];
- Дефиниране на потентност и освобождаващи критерии (release testing) - за „живи“ продукти и генни терапии потентността е комплексно понятие, изискващо валидирани функционални тестове, които корелират с механизма на действие. Този аспект е решаващ за консистентността на клиничния ефект и е пряко свързан с последващите възможности за споразумения за споделяне на риска, базирани на резултат и реални данни [29], [32].

По този начин GMP рамката за ATMP е едновременно регулаторна гаранция за качество/безопасност и структурен фактор за достъпа: без минимален национален капацитет за центрово приложение, проследяемост и данни за резултати внедряването на ATMP остава трудно, независимо от наличието на формален механизъм за заплащане.

Терапевтични области и клинична стойност

Клиничната стойност на генните и клетъчните терапии се проявява най-ясно в области с висока неудовлетворена (непосрещната) медицинска нужда - рефрактерни/рецидивиращи злокачествени заболявания, тежки състояния и индикации, при които конвенционалните подходи не могат да възстановят трайно загубена функция. В сравнение с традиционните лекарствени продукти, ATMP често се характеризират с: (1) потенциал за дълбок и продължителен ефект след еднократно/ограничено приложение; (2) значима несигурност за дългосрочната ефективност и безопасност; (3) комплексни изисквания към центровия капацитет, пътя на пациента и проследяването на резултати, което пряко влияе върху икономическата оценка и моделите за финансиране [33], [34], [35], [36].

Хематология и онкология

Най-бързата клинична интеграция на ATMP е при хематологичните малигнени заболявания, където CAR-T терапиите (и други клетъчни/генни подходи) се позиционират като спасителна опция при пациенти с ограничени терапевтични алтернативи. Публикуваните клинични данни при агресивни β-клетъчни лимфоми показват високи нива на отговор и клинично значими ремисии при част от пациентите с рецидивиращо/рефрактерно заболяване след множество терапевтични линии, което променя очакваната прогноза в тази популация [33], [34].

В последните години CAR-T се разширява и към мултиплен миелом, включително BCMA-насочени терапии. Данните от ключови проучвания демонстрират значителни отговори при пациенти със значимо предходно лечение и подкрепят концепцията за

високостойностна интервенция при подбрани пациенти, макар и при съществени изисквания за разходване на финансов ресурс [35], [36].

Клиничната стойност в онкохематологията трябва да се оценява в баланс с профила на безопасност, които изискват високоспециализирани екипи, протоколи и готовност за интензивно лечение. Това превръща цената на терапията в многокомпонентна величина, която има пряко значение за бюджетното планиране и за избора на договорни модели [33], [34].

Фигура 6. Цена на терапията като многокомпонентна величина

На Фигура 6 е представен терапевтичния процес като последователност от действия – от приложението на продукта, през болничния престой и реакцията при усложнения, до дългосрочното проследяване на пациента.

Редки генетични заболявания

При редките моногенни заболявания ATMP често предлагат болест-модифициращ потенциал чрез генна замяна или генна модификация, което трансформира терапевтичната цел - от поддържащо/симптоматично лечение към интервенция, насочена към патогенетичната причина. Пример за това са терапии при спинална мускулна атрофия (spinal muscular atrophy, SMA), при които е демонстрирано съществено подобрение на преживяемостта и моторните постижения в ранни форми на заболяването, при подходяща селекция и своевременно приложение [37].

Друг показателен модел са хемофилиите, където генните терапии целят редукция на кръвоизливите и намаляване на зависимостта от хронична заместителна терапия. Клиничните данни подкрепят значимо намаление на годишния риск от кръвоизливи и потенциално облекчаване на терапевтичната тежест, като паралелно остават ключови въпросите за дълготрайността на експресията и необходимостта от дългосрочно проследяване [38], [39].

За политиките по достъп това означава, че клиничната стойност при редките заболявания се „разгръща“ във времето и често зависи от:

(1) ранно откриване/скрининг и точна генетична диагноза;

(2) готовност на центровете;

(3) регистри и проследяване на реални резултати;

(4) ясно дефинирани критерии за започване и оценка на ефекта, които са предпоставка за устойчиви финансови механизми [37], [38], [39].

Неврология и офталмология

В неврологията клиничната стойност на ATMP е най-видима при заболявания с бърза прогресия и необратима невродегенерация, където терапевтичните възможности са ограничени. При SMA (тип 1) данни от многоцентрово проучване показват, че след лечение с onasemnogene abeparvovec значителна част от пациентите постигат моторни крайни точки, които не се очакват при нелекуван естествен ход, и се наблюдава висока преживяемост без постоянна вентилация в сравнителен контекст [37].

При метахроматична левкодистрофия (metachromatic leukodystrophy, MLD) лентивирусно-базирана генна терапия на хемопоетични стволови клетки демонстрира потенциал за забавяне на прогресията при ранно лечение, което променя традиционната прогноза на заболяването и поставя специфични изисквания към ранната диагностика и центровата организация [40].

В офталмологията voretigene neparvovec за RPE65-медиирана наследствена ретинална дистрофия е ключов пример за измерима клинична полза чрез подобрение на функционалното зрение при преди това практически нелечимо състояние. Този тип резултати са особено важни за HTA, тъй като изискват крайни точки, които отразяват реално функциониране (например ориентация/мобилност при ниска осветеност) и дългосрочно проследяване на устойчивостта на ефекта [41].

Регенеративна медицина

Регенеративната медицина в рамките на ATMP обхваща тъканно-инженерни продукти и клетъчни терапии, чиято цел е възстановяване/замяна на тъкан или трайно подобрение на функцията. Holoclar е пример за тъканно-инженерен продукт при лимбален стволовоклетъчен дефицит след очни изгаряния, където терапевтичната цел е възстановяване на корнеалния епител и зрителната функция при тежко увредени пациенти [42].

Клетъчните терапии при възпалителни заболявания също илюстрират регенеративната парадигма. Darvadstrocel (Cx601) показва статистически значимо по-висока комбинирана ремисия спрямо плацебо при комплексни перианални фистули при болест на Crohn, което подкрепя клинична полза в трудна за лечение популация [43].

В същото време регенеративните ATMP подчертават и важен системен риск: неопределеност на ефекта извън клиничните проучвания и възможна промяна на съотношението полза-риск при натрупване на нови данни. Показателно е, че Alofisel

(darvadstrocel) е изтеглен от пазара на ЕС през 2024 г. след преоценка на общите данни, което илюстрира значението на постмаркетинговото наблюдение и необходимостта от адаптивни модели за достъп и заплащане, свързани с реално постигнатите резултати [44].

Фигура 7. Снимка на лекарствения продукт Alofisel и QR код водещ до оценъчния доклад на EMA

2.2. Глобален опит - достъп, оценка на здравни технологии (HTA) и модели за реимбурсиране

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

2.2.1. Регулаторни подходи и ускорени процедури (accelerated/conditional approvals)

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

(1) процедурно ускоряване на оценката (намалени срокове за преглед);

(2) условни/ускорени разрешения при непълна доказателствена база, но положителен баланс полза-риск;

(3) ранен достъп преди разрешение (национални схеми за „early access“);

(4) ранна научна подкрепа и присъждане на регулаторни статути, които насочват разработването към доказателства, приемливи за регулатор и HTA.

В практиката инструментите често се комбинират и формират път от ранно развитие до реимбурсиране.

Европейски съюз - ускорено оценяване и условно разрешение за употреба

Ускорено оценяване (accelerated assessment, AA) в ЕС е процедурен инструмент на EMA, който намалява времето за оценка на заявлението за разрешение за употреба по централизирана процедура. Стандартният срок за оценка може да бъде до 210 дни (без „clock stops“), а при предоставена достатъчна обосновка Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) може да го намали до 150 дни. Допускането до ускорено оценяване изисква продуктът да е от значим интерес за общественото здраве и да представлява терапевтична иновация [45].

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

Условно разрешение за употреба (conditional marketing authorisation, CMA) е адаптивен регулаторен инструмент в ЕС, който позволява издаване на разрешение при непълни данни, когато ползата от незабавната наличност за пациентите надвишава риска от оставаща несигурност и са изпълнени едновременно няколко критерия - положителен баланс полза-риск, вероятност заявителят да предостави пълни данни след разрешението, наличие на неудовлетворена медицинска нужда и превес на обществената полза от ранния достъп [46]. CMA е валидно за 1 година и подлежи на ежегодно подновяване, като притежателят има правно обвързващи задължения за допълнителни проучвания или събиране на данни в определени срокове. При изпълнение на задълженията CMA може да бъде конвертирано в стандартно разрешение [46].

Ключов елемент, релевантен за HTA, е че EMA изрично насърчава ранно обсъждане и участие на HTA структури - включително чрез паралелни консултации, което цели по-добро съгласуване на доказателствените изисквания и по-малък риск от регулаторно одобрение без реимбурсиране [46]. Практически, CMA често се комбинира с ускорено оценяване, а в условия на общественоздравни извънредни ситуации може да се комбинира и с „rolling review“ на данни по време на разработването [46].

PRIME (priority medicines) е схема на EMA за ранна засилена подкрепа за медикаменти, насочени към неудовлетворена медицинска нужда, базирана на ранна интеракция и оптимизиране на развойната програма с цел ускоряване на последващата оценка и достигане до пациентите [47]. В контекста на ускорените процедури PRIME функционира като подготвителна рамка - позволява по-рано да се изясни потенциалната пригодност за ускорено оценяване и да се намали рискът от доказателствени пропуски, които по-късно затрудняват HTA и преговорите за реимбурсиране [45], [47], [48].

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

В САЩ ускорено одобрение (accelerated approval, FDA-AA) е регулаторна пътека, която позволява по-ранно одобрение на терапии за сериозни състояния при неудовлетворена медицинска нужда въз основа на сурогатна крайна точка, която се счита за предиктор на клинична полза. FDA дефинира сурогатната крайна точка като лабораторен показател, образно изследване, физикален белег или друг измерител, която предполага клинична полза, но не е сама по себе си клинична полза. Употребата ѝ може съществено да съкрати времето до одобрение [49].

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

FDA поддържа и набор от ускорени програми (expedited programs) - например ускорен достъп (Fast Track, FT), иновативна/пробивна терапия (Breakthrough Therapy, BT) и приоритетен преглед (Priority Review, PR), които имат за цел да ускорят разработването и/или оценката на медикаменти за сериозни заболявания [50], [51]. За ATMP особено значение има иновативната терапия в регенеративната медицина (regenerative medicine advanced therapy, RMAT), въведена с 21st Century Cures Act. RMAT е обозначение, което се предоставя, когато продуктът е регенеративна терапия (вкл. клетъчна терапия, тъканно инженерство, човешки клетъчни/тъканни продукти или комбинирани продукти), предназначен да лекува/модифицира/излекува сериозно или животозастрашаващо заболяване и има предварителни клинични данни за потенциал да адресира неудовлетворена медицинска нужда [52]. FDA публикува специализирани насоки за ускорено развитие и преглед на регенеративни терапии, включително използването на ускорено одобрение в този контекст [51].

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

Япония - условно и времево ограничено одобрение за регенеративни медицински продукти

Япония развива специфична рамка за регенеративни медицински продукти в рамките на PMD Act, включително условно и времево ограничено одобрение (conditional and time-limited approval, CTLA). PMDA публикува актуални насоки и официални уведомления за CTLA и планове за последваща оценка на ефикасността, включително обновени документи през 2024-2025 година [53].

Концептуално CTLA цели по-ранна практическа употреба при приемлива вероятност за клинична полза, при едновременно изискване за постмаркетингови данни и последваща оценка - подход, който е структурно сходен с условните разрешения в ЕС, но е проектиран специално за регенеративни продукти и японската система на постмаркетингов надзор. Публикуван анализ на опита с тази схема и прехода към пълно одобрение при първия CTLA продукт (HeartSheet) допълнително описва регулаторната логика и практическите уроци при управлението на несигурността [54].

Друга налична възможност в страната на изгряващото слънце е т.нар. „предназначение Japan Sakigake“ (на японски 先駆け - означава „пионер“ или „предшественик“) е ускорен регулаторен път, предназначен да ускори разработването, прегледа и одобряването на иновативни фармацевтични продукти, произхождащи от Япония и насочени към сериозни или животозастрашаващи заболявания с висока неудовлетворена медицинска нужда[55],[56].

Обединено кралство - интеграция между регулатор, HTA и здравна система

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

Пътят за лицензиране и достъп на иновативни лекарствени продукти (Innovative Licensing and Access Pathway, ILAP) е инициатива, която цели ускоряване на времето до пациентска грижа за иновативни лекарства и комбинации медикамент-изделие чрез единна платформа за устойчиво сътрудничество между разработчик, регулатор (MHRA), HTA органи и Националната здравна служба (National Health Service, NHS), с участие на пациенти [57]. NICE описва ролята си като стратегически партньор и посочва, че ILAP подпомага разработчиците чрез ранна подкрепа, по-добро използване на регулаторните процеси, направляване на изискванията за доказателства и подготовка на здравната система [58]. Тази архитектура е пряко релевантна за намаляване на разминаването между регулаторни и HTA критерии - честа бариера при ATMP.

Паралелно с това, схемата за ранен достъп до медикаменти (Early Access to Medicines Scheme, EAMS) предоставя възможност пациенти с животозастрашаващи или сериозно инвалидизиращи състояния да получат достъп до медикаменти без маркетингово разрешение при ясна неудовлетворена нужда. EAMS включва двустъпков процес - обозначение за обещаващ иновативен медикамент (Promising Innovative Medicine, PIM) и научно становище на MHRA (EAMS Scientific Opinion), което се базира на наличните данни към момента на подаване. Научното становище е валидно до една година и може да се подновява [59], [60]. За HTA и платците това е показателен модел как

ранният достъп може да се управлява чрез формализирана оценка на полза-риск и прозрачни условия, като същевременно не замества стандартното лицензиране.

Таблица 2 сравнява ключовите ускорени регулаторни инструменти в различните държави.

Таблица 2. Сравнение на ключови ускорени регулаторни инструменти, релевантни за ATMP

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

2.2.2. Оценка на полза при ATMP - клинична и икономическа несигурност

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

(1) ограничена и често „незряла“ клинична доказателствена база към момента на оценка;

(2) много високи еднократни или краткосрочно концентрирани разходи;

(3) необходимост от екстраполация на ефектите при дълъг времеви хоризонт (включително през целия живот);

(4) значима хетерогенност на пациентските популации и клиничните траектории.

В резултат HTA трябва едновременно да оценява инкременталната клинична полза, разходната ефективността (cost-effectiveness analysis) и бюджетното въздействие (budget impact), като прави явни и проверими допускания под несигурност [61], [62], [63], [64].

Източниците на клинична несигурност включват:

(1) Дизайн на проучванията и липса на директни сравнения. Значителна част от ATMP, особено при редки/много редки заболявания, се базират на малки проучвания, включително дизайни с едно рамо, исторически контроли или индиректни сравнения. Това затруднява оценката на сравнителната ефективност спрямо стандартно лечение, увеличава риска от систематична грешка (selection bias) и поставя високи изисквания към методите за индиректно сравнение и корекция на различията в базовия риск [61], [63], [64].

(*2) Сурогатни крайни точки и транслация към дефинитивни клинични изходи. HTA органите често приемат с резерви доказателства, основани на невалидирани сурогатни крайни точки, когато връзката със смъртност, тежки усложнения или дългосрочно качество на живот е несигурна. Това е особено релевантно при ускорен достъп/ранни разрешения, при които регулаторната несигурност се пренася към платеца* [63].

(3) Продължителност на ефекта (durability) и дългосрочна безопасност. Потенциалът за излекуване при част от генните терапии и някои клетъчни платформи изисква проследяване с години, но наличните данни често са краткосрочни. Това води до ключов клиничен въпрос за HTA: дали наблюдаваният ранен ефект се запазва, отслабва или се губи (waning), както и какви са дългосрочните рискове (например късни нежелани реакции, вторични неоплазии, имунологични явления). Краткото проследяване и непълното описание на рисковете са сред най-честите основания за негативни оценки или условни препоръки [63], [64].

(*4) Преход към реалната практика. Експертизата на центровете, строгите критерии за включване, различията в съпътстващи грижи и организационната инфраструктура (например производствена логистика, time-to-vein при CAR-T) могат да доведат до разминаване между резултатите в проучване и реалната ефективност (effectiveness). Поради това HTA все по-често изисква план за събиране на реални данни (RWE) и регистрово проследяване като условие за управление на несигурността* [63], [65].

Източниците на икономическа несигурност включват:

(1) Структура на икономическия модел и излекуването като хипотеза. При ATMP често се използват модели с дълъг времеви хоризонт и сложна структура (например „mixture cure“ подходи, модели с намаляващ ефект, преходи към състояние „дългосрочен отговор“). Изборът на структура може съществено да промени инкременталното

съотношение на разходната ефективност (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), защото малки промени в допусканията за продължителен ефект се мултиплицират в дългосрочен хоризонт [62], [66], [67].

(2) Екстраполация на преживяемост и клинични резултати. Когато изпитванията са кратки, оценката на разходната ефективност изисква екстраполация на преживяемост/събития далеч отвъд наблюдението. Различни параметрични модели, алтернативни допускания за риск, и изборът на външни данни за калибрация могат да доведат до големи разлики в добавените години живот с добро качество (QALY) и спестените разходи. Поради това международната методология препоръчва систематичен подход: множество алтернативни функции, проверка на клиничната правдоподобност, и прозрачност на избора [67], [68].

(3) Дисконтиране и времево разпределение на разходи/ползи. При ATMP разходът е концентриран в момента, докато ползите са разтеглени във времето. Следователно ICER е силно чувствителен към дисконтирането и към избрания времеви хоризонт. Това е класически източник на методологична несигурност и различия между държави/агенции [61], [62].

(4) Полезност (utility) и измерване на качество на живот. При редки заболявания често липсват валидирани инструменти или достатъчни данни за полезност, особено при деца, при тежка инвалидизация или когато се включват обгрижващи лица. Това повишава параметричната несигурност на QALY и може да наложи използване на припокриване („mapping“), експертни допускания или външни източници [66], [69].

(5) Разходи извън цената на продукта. Реалната икономическа тежест включва разходи за готовност на центровете, аферeза/производство/логистика, хоспитализация, управление на профила на безопасност, както и разходи за дългосрочно проследяване. Непълното отразяване на тези компоненти води до систематично подценяване или надценяване на бюджетното въздействие и на ICER [64], [66].

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

- Детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността. Базов минимум е еднопосочен анализ на ключови параметри (продължителност на ефекта, дисконтови проценти, полезности, разходи за проследяване) и вероятностен анализ (probabilistic sensitivity analysis, PSA), когато данните позволяват параметризация на разпределения [62], [66].
- Сценарии: анализи за загуба на ефекта („waning“) и алтернативни екстраполации. За ATMP се препоръчва предварително дефиниран набор от клинично правдоподобни сценарии (например продължителен ефект; частично намаляващ ефект след N години; загуба на ефект при подгрупа), съчетан с алтернативни криви на преживяемост и външна калибрация, когато е налична [67], [68].

- Анализ „стойност на информацията“ (value of information, VOI). VOI позволява да се оцени дали допълнителни данни имат стойност (в смисъл на очаквана предотвратена загуба на здравни ползи поради неправилно решение при фиксиран бюджет) и какви изследвания/регистри имат най-голяма очаквана полза. Това е особено подходящо при ATMP, където несигурността е голяма, а цената на грешно решение - висока [70].
- Планиране и стандарти за RWE. Преминаването към условни решения и „покритие с доказателства“ (coverage with evidence development) изисква ясни стандарти за реални данни: дефиниции на популации, крайни точки, подходи за контрол на замъгляването (confounding), прозрачност на методите и предварителни протоколи. Рамката на NICE за RWE е пример за институционализиране на такива изисквания, без да се задават универсални минимални прагове, а чрез насочване към качество и пригодност за целта [65].
- Етичен аспект. ATMP изострят напрежението между ефективност, достъп и бюджетна устойчивост. Поради това част от авторите подчертават, че HTA неизбежно включва етични решения (например тежест на заболяване, липса на алтернативи, обществена готовност за по-високо заплащане при инвалидизиращи редки състояния), които следва да бъдат изрично описани, а не имплицитни [63], [71].

При ATMP несигурността почти неизбежно води до нужда от RWE - за продължителност на ефекта, безопасност и реална ефективност. Това поражда бариери, когато липсват национални регистри, стандартизирани дефиниции на крайни точки, цифрова инфраструктура, правила за управление на данни и оперативен капацитет за анализ и обратна връзка. На практика слабата RWE инфраструктура затруднява използването на споразумения за споделяне на риска, обвързани с резултати, в договорите с платците и отлага устойчивите решения за реимбурсиране [72], [73].

Таблица 3 обобщава източниците на несигурност при ATMP и аналитични реакции в HTA.

Таблица 3. Източници на несигурност при ATMP и действия от страна на HTA

Домейн	Тип несигурност	Типични прояви при ATMP	Действия и подходи
Клинична ефективност	Структурна/ доказателствена	малки, едноръменни проучвания; индиректни сравнения; сурогати	компаратори; индиректни сравнения (ITC/MAIC) при възможност; сценарии за

			клинична правдоподобност
Продължителност на ефекта	Дългосрочна	кратко проследяване; неизвестен waning	сценарии за waning; план за RWE/регистър; условни решения
Преживяемост	Моделна	екстраполация на OS/PFS/събития	множество параметрични модели; валидация; външна калибрация
Полезности	Параметрична	липса на данни; деца/тежки състояния	mapping; диапазони; експертно обосновани сценарии
Разходи	Параметрична/обхват	разходи на центровете, профил на безопасност, проследяване	пълно остойностяване; разделяне на ресурсни компоненти; анализ на чувствителността
Решение/изследвания	Прогностична	висок риск от неправилно финансиране	VOI за приоритизиране на допълнителни данни; RWE протоколи

В обобщение, бариерите за достъп до ATMP са системни и взаимосвързани: клиничната несигурност усилва HTA несигурността; тя повишава бюджетния риск; бюджетният риск стимулира договорни ограничения; а слабата инфраструктура за данни прави невъзможно управление на риска чрез механизми, базирани на резултати. Това обяснява защо в много държави достъпът до ATMP се реализира чрез комбинация регистрово проследяване, споразумения за управляван достъп (MEA), базирани на резултати финансови решения [61], [72], [73].

2.2.3. Финансови механизми за заплащане

Високата еднократна цена на значима част от ATMP, съчетана с клинична несигурност относно продължителността на ефекта и реалния размер на таргетната популация, създава „двойно напрежение“ върху платеца на здравни услуги - краткосрочна неустойчивост на бюджета и риск от плащане при недоказана дългосрочна ефективност [74], [75]. В този контекст финансовите механизми за заплащане се разглеждат като набор от инструменти за:

(1) управление на бюджетното въздействие;

(2) Споделяне на риска от клинична несигурност;

(3) ускоряване на достъпа при запазване на контрол върху разходите и правилната употреба [73], [74], [76].

Договори за управляван достъп (MEA)

Договорите за управляем достъп представляват договорни схеми между притежателя на разрешение за употреба и платеца/доставчика на здравни услуги, които позволяват достъп до технология при предварително дефинирани условия - финансови (напр. отстъпки, тавани) и/или доказателствени (напр. допълнително събиране на данни, проследяване на резултати) [74]. Те включват както чисто финансови споразумения, така и схеми, базирани на резултати.

Ключови елементи при използването на MEA включват: ясно формулирана несигурност (клинична, популационна, организационна); измерими показатели и източници на данни; финансови параметри (rebate/кредит/връщане на средства); времеви хоризонт и правила за прекратяване/преразглеждане [73], [74]. Данните от европейски анализи показват, че в много системи доминират финансовите MEA (конфиденциални отстъпки, цени за определено количество лекарствен продукт, тавани), тъй като са по-лесни за администриране спрямо договорите, обвързани с резултати [74], [77]. В Централна и Източна Европа се отчита висока честота на конфиденциални финансови споразумения, често като условие за включване/поддържане на реимбурсиране - включително и в България според сравнителни публикации за региона [77],[78].

Споразумения за споделяне на риска (risk-sharing agreements)

Понятието „споделяне на риска“ (risk-sharing) се използва неоднозначно - в част от литературата като синоним на MEA, а в други източници като подгрупа договори, при които финансовата експозиция на платеца се редуцира при определени условия (обем, резултат, време) [74]. Практически полезна е двукомпонентна класификация:

- Финансово базирани споразумения за споделяне на риска – договори/споразумения, които ограничават разхода независимо от индивидуалния клиничен резултат. Типични форми са: конфиденциални отстъпки; споразумения, базирани на цена за определено количество лекарствен продукт - при превишен обем се активира допълнителна отстъпка; бюджетни тавани/експозиционни

лимити (expenditure caps) - след достигане на праг производителят възстановява част от разхода.

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

При АТМР финансовото споделяне на риска често се комбинира с организационни условия - централизирано приложение в акредитирани центрове, ограничаване на индикацията, изискване за регистрация/въвеждане на данни с цел минимизиране на риска от неправилна употреба и разширяване на индикацията извън договорената популация [75], [79].

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

Споразуменията, обвързани с резултати (outcomes-based agreements, OBA) целят директно адресиране на клиничната несигурност чрез плащане при постигнат ефект и/или възстановяване на средства при непостигане [73], [76], [80]. При АТМР най-често се обсъждат следните варианти:

- Payment-by-results - пълно или частично възстановяване на реимбурсираната сума при неуспех по дефиниран критерий.
- CED - условно реимбурсиране с паралелно събиране на реални данни и последваща преоценка (често в рамките на фонд/managed access).
- Гаранционни схеми - производителят поема финансов ангажимент при загуба на ефект в определен срок (в по-широкия смисъл на performance-based модели).

Емпиричният опит с CAR-T в големи европейски пазари показва, че „outcomes-based договори“ се използват, но приложението им е силно зависимо от наличието на национални регистри, ясно управление на данните и административен капацитет за проследяване [75]. Италианският модел с регистри на AIFA често се посочва като структурно решение за използването на MEA - чрез стандартизирано въвеждане на клинични данни, валидиране на критериите за включване и автоматизиране на финансовите корекции [79], [81]. Същевременно анализи на бариерите за outcome-based схеми подчертават: разход и тежест на допълнителното събиране на данни; трудности при избор на валидни крайни точки в кратък хоризонт; нужда от ясно разпределение на отговорности между центрове, платец и индустрия; и риск от спор при интерпретация на „успех/неуспех“ [73], [74].

Практически критичен елемент е изборът на измерим и клинично значим показател, който да е: релевантен за пациента и системата; достъпен чрез рутинни данни или устойчив регистър; дефиниран с минимална двусмисленост; с предварително договорен прозорец за оценка (напр. 12, 24, 36 месеца). При АТМР често се препоръчва многостепенно оценяване чрез ранни показатели за първично плащане плюс по-късна корекция при доказване/загуба на трайност [73], [76].

Разсрочено плащане/ануитетни модели (annuity/pay-over-time)

Разсроченото плащане (pay-over-time) и ануитетните модели (annuity payments) адресират основно проблема с еднократното бюджетно натоварване - чрез разпределяне на цената във времето под формата на фиксирани вноски, понякога с възможност за спиране/корекция при непостигане на резултат. Концептуално това е форма на „амортизация“ на разхода, която може да увеличи броя лекувани пациенти в рамките на годишни бюджетни цикли и бюджетни тестове за въздействие [76], [80].

Комбинираният модел outcome-based spread payments (OBSP) съчетава разсрочване с корекция - например вноските продължават само при поддържан ефект, или част от вече платеното се възстановява при загуба на ефект. Анализи на приложимостта в Европа идентифицират системни бариери - годишни бюджетни рамки, правила на публичното счетоводство/отчитането, както и практични въпроси при смяна на платец (мобилност на пациента, промяна на осигурител). Затова в европейски контекст ануитетните решения често се разглеждат като реалистични само при едновременно наличие на (1) регулаторно/счетоводно съвместима рамка, (2) механизъм за проследяване на резултатите/ефекта, (3) ясно споделяне на риска [73], [76].

Ценови механизми (единни цени, отстъпки, референтно ценообразуване)

Ценовите механизми остават фундаментален инструмент за контрол на разходите, но при ATMP тяхната ефективност и прозрачност са ограничени от конфиденциални отстъпки и стратегическо ценообразуване. В ЕС външното референтно ценообразуване (external reference pricing, ERP) е широко използвано като база за определяне/договаряне на цени, но литературата подчертава системни ограничения – „basket“ различия, методите на изчисление, валутни ефекти и най-вече скрити отстъпки, които правят референтните цени слабо информативни за реално платените нетни цени [82], [83]. Това има пряко значение за ATMP, където нетната цена често е резултат от сложни договорености, а публично видимата цена може да не отразява реалното бюджетно натоварване.

В този смисъл ценовите инструменти при ATMP обичайно се комбинират с договорни механизми - за да се постигне баланс между достъп (включване) и контрол на разхода (таван на продажбите/обем/резултат) [74]. На системно ниво европейски документи по темата отчитат разширяваща се употреба на иновативни механизми (вкл. MEA) като реакция на бюджетния натиск и ускорения технологичен напредък [84].

Специални фондове и бюджетни коридори за иновации

Специалните фондове и бюджетните коридори представляват институционален подход за отделяне на целеви ресурс за високостойностни иновации, така че въвеждането им да не влияе на бюджета на базовите терапии и да се осигури предвидимост на разходите. В Англия например, Cancer Drugs Fund (CDF) функционира като механизъм за управляван достъп - предоставя ранно финансиране при доказателствена несигурност,

съчетано с условия за събиране на данни и последваща преоценка [85], [86]. По аналогична логика NHS England въвежда Innovative Medicines Fund (IMF) за неонкологични медикаменти като managed access фонд, съгласуван с процесите на HTA и с изисквания за комерсиални схеми и данни по време на managed access периода [86].

В Италия съществуват фондове за „иновативни медикаменти“, свързани с правна рамка (Legge di Bilancio 2017) и списъци на AIFA за продукти, които получават достъп до тези фондове [87]. Макар не специално таргетирани само към ATMP, подобни фондове могат да служат като бюджетен буфер за терапии с висок еднократен разход, включително клетъчни и генни терапии, когато са класифицирани като иновативни според националните критерии.

Паралелен пример за бюджетен коридор е финансирането на определени високостойностни болнични медикаменти извън DRG/клинични пътеки - например чрез френската add-on листа („Liste en sus“), която исторически цели да избегне демотивация на болниците да използват високостойностни терапии при схеми за проспективно плащане („prospective payment“ схеми) [88]. Този подход е организационно релевантен за ATMP, тъй като редица от тях се прилагат в болнична среда и изискват отделни пътеки/плащания за продукт, процедура и проследяване.

2.3. Европейски и регионален контекст

2.3.1. Регулаторна рамка на ЕС за ATMP (EMA; ключови регламенти и изисквания)

Регулаторната рамка на Европейския съюз (ЕС) за ATMP е изградена като lex specialis спрямо общото фармацевтично законодателство. Тя комбинира:

(1) общите правила за лекарствени продукти (marketing authorisation, MA) и централизирана оценка;

(2) специфични определения и технически изисквания за качество/неклинични/клинични данни;

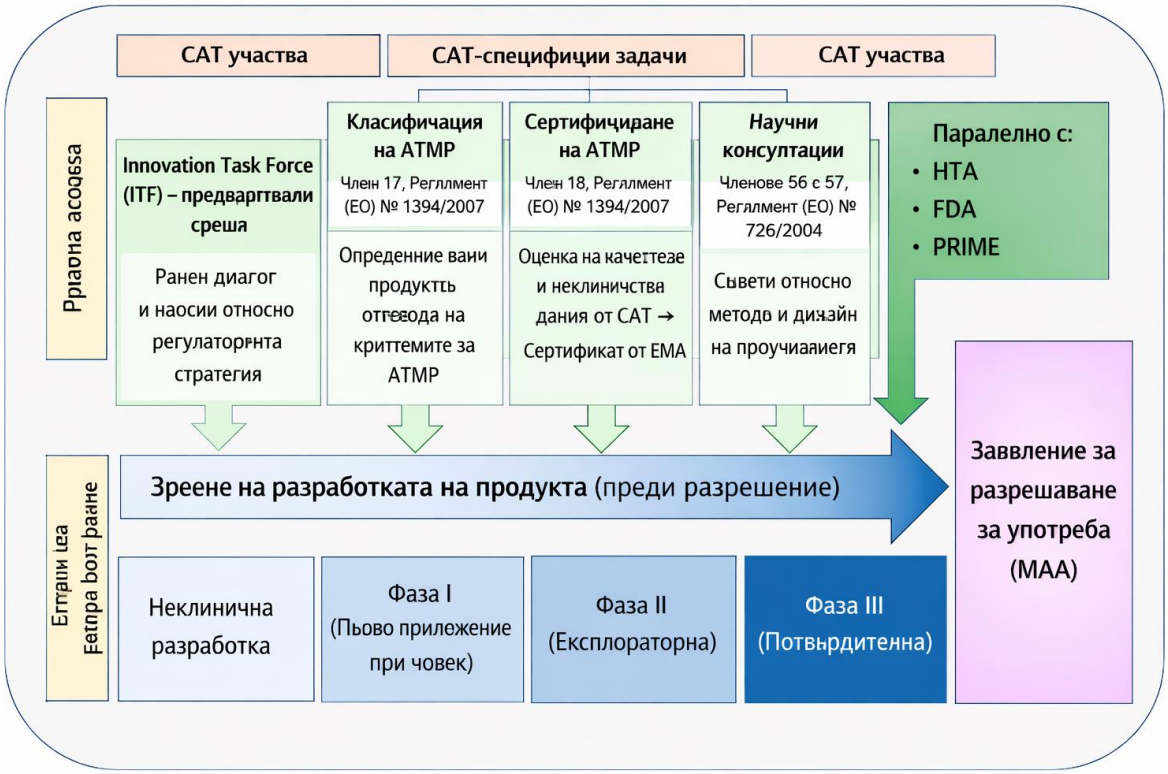
(3) засилени постмаркетингови задължения за проследяване, фармаковижиланс (pharmacovigilance) и проследяемост (traceability).

Централната институционална роля принадлежи на EMA и нейния CAT [7], [8]. Основата на режима е Регламент (ЕО) № 1394/2007 относно ATMP, който изменя Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Регламентът:

- дефинира категориите ATMP (генни, соматични клетъчни, тъканно-инженерни и комбинирани ATMP);
- въвежда CAT в EMA и фиксира експертната оценка на ATMP на европейско ниво;
- налага специфични изисквания за резюме на характеристиките на продукта, етикетиране и листовка;
- установява засилени изисквания за проследяване и системи за управление на риска;
- изисква проследяемост по цялата верига „материали → продукт → пациент“, включително дългосрочно съхранение на данни.

Техническите изисквания към досието за разрешение за употреба (Common Technical Document, CTD) са конкретизирани чрез Директива 2009/120/ЕО, която добавя Част IV към Приложение I на Директива 2001/83/ЕО и описва как модулите 3 (качество), 4 (неклинични данни) и 5 (клинични данни) се прилагат към АТМР, включително възможност за риск-базиран подход при определяне на обема и типа данни [89]. Научният екип на P. Salmikangas at al. смятат, че този подход ще повлияе положително на цялостното проучване на ключовите етапи от процеса. Той също така ще улесни идентифицирането на оптималните условия за тези етапи, като по този начин ще гарантира разработването на консистентен продукт, отговарящ на условията за разрешение за употреба и впоследствие пускане на пазара [90].

ЕМА координира централизирания европейски процес, а CAT е специализираният комитет, който има централна роля в научната оценка на АТМР. На практика CAT подготвя проект-становище за качество, безопасност и ефикасност, а окончателното становище за разрешение за употреба се приема в рамките на общата процедура на ЕМА (вкл. ролята на CHMP в крайното мнение).



/адаптирано от C. F. Rousseau et al. [91]

Фигура 8. Регулаторен път на АТМР при CAT (комитет на ЕМА)

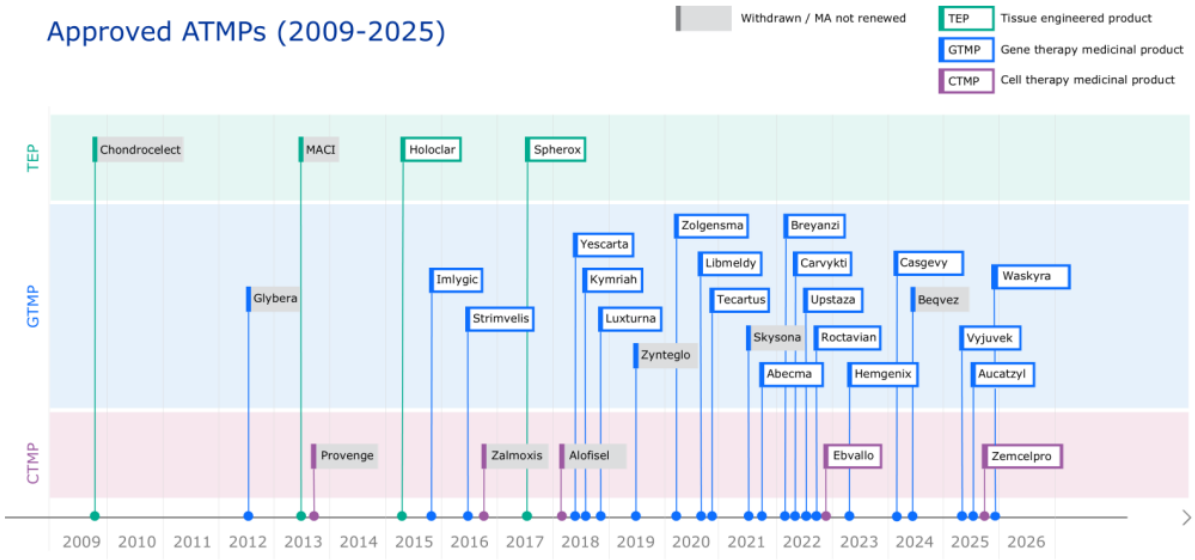
При АТМР регламентът поставя акцент върху пост-авторизационното проследяване по две линии:

- Проследяване на ефикасност и нежелани реакции + управление на риска - заявителят следва да опише мерките за проследяване още в заявлението за

разрешение за употреба; може да се изиска формализирана система за управление на риска (risk management system) и/или специфични постмаркетингови проучвания, като резултатите се отчитат и в периодичните доклади за безопасност.

- Проследяемост (traceability) по цялата верига - притежателят на разрешението за употреба и лечебното заведение/практиката, където продуктът се прилага, са длъжни да поддържат системи, които позволяват свързване „продукт ↔ пациент“ и проследяване на начални/сурови материали, включително всички вещества, които са в контакт с клетки/тъкани. Данните за проследяемост се съхраняват минимум 30 години след срока на годност на продукта (или по-дълго при условие в разрешението).

Наред с това режимът съдържа и специфики за етикетиране и идентификация (напр. уникални „donation/product“ кодове; при автоложни продукти - уникален идентификатор на пациента и маркировка „само за автоложна употреба“), което е пряко свързано с безопасност и проследяемост.



Фигура 9. ATMP разрешени за употреба от EMA за периода 2009-2025 (източник EMA/CAT/380337/2025)

EHDS (European Health Data Space – на бълг. Европейско пространство за здравни данни) е инициатива на European Commission и част от по-широката стратегия на European Union за изграждане на общо европейско пространство за данни. Целта е да се създаде единна рамка, която позволява сигурен достъп, обмен и използване на здравни данни в рамките на ЕС.

Европейското пространство за здравни данни представлява регулаторна, технологична и управленска рамка, чрез която:

- пациентите получават по-добър контрол върху собствените си здравни данни;
- здравните специалисти могат по-лесно да достъпват медицинска информация при лечение;

- изследователи, институции и индустрия могат да използват анонимизирани здравни данни за научни цели.

Това пространство има ключова роля в дигитализацията на здравеопазването в Европа, като е предназначено да улесни сигурния трансграничен обмен и вторичното използване на здравни данни за клинични грижи, научни изследвания, иновации и разработване на здравни политики.

Фигура 10. Съхранявана информация в Европейско пространство за здравни данни

Като соновни цели на EHDS от ЕК са дефинирани:

1 Подобряване на лечението на пациентите

- ➢ по-добра координация между държавите
- ➢ по-бърз достъп до медицинска информация

2 Подкрепа на научните изследвания

EHDS ще позволи достъп до големи популационни бази данни, което е особено важно за:

- ○ редки заболявания
- ○ персонализирана медицина
- ○ геномни изследвания
- ○ ATMP терапии (генните и клетъчни терапии)

3 Развитие на цифровото здравеопазване

- ➢ EHDS ще стимулира:
- ➢ AI в медицината
- ➢ Телемедицина
- ➢ клинични регистри
- ➢ медицински big data анализи

2.3.2. Регламент на ЕС за HTA

Регламентът на ЕС за HTA - Регламент (ЕС) 2021/2282 - въвежда общоевропейска рамка за съвместна клинична оценка (joint clinical assessment, JCA) и съвместни научни консултации (joint scientific consultations, JSC), с цел да се намали дублирането на клинични оценки между държавите членки и да се подобри качеството, предвидимостта и навременността на националните решения за достъп и реимбурсиране [92], [93], [94].

Фигура 11. Концептуална рамка на Реглемант (ЕС) 2021/2282

Регламентът влиза в сила на 11 януари 2022 г. и се прилага от 12 януари 2025 г.[95] Въвеждането на задължителните JCA за лекарствени продукти е поетапно, като първата вълна обхваща именно технологиите с най-висока клинична и бюджетна заложеност - нови онкологични лекарствени продукти и ATMP от 12 януари 2025 г., разширяване към лекарства сираци от 13 януари 2028 г., и обхващане на всички нови лекарствени продукти по централизирана процедура от 13 януари 2030 г. [94], [96], [97]. Това позиционира ATMP като пилотен домейн на новия режим и предполага, че качеството на имплементацията през 2025-2027 г. ще има непропорционално голямо значение за реалния ефект върху достъпа до генни и клетъчни терапии в държавите членки, включително България.

JCA предоставя научен анализ на клиничните доказателства за относителните ефекти върху здравните резултати, но не включва заключения и препоръки за реимбурсиране. Решенията за реимбурсиране и ценообразуване остават в компетентността на държавите членки, които могат да добавят национални елементи като анализ на разходната ефективност и бюджетно въздействие [94]. Тази архитектура е ключова за интерпретацията на ефекта върху достъпа: регламентът хармонизира клиничния компонент, но не хармонизира цената, праговете или бюджетните правила [98].

JSC дават възможност на разработващите нови лекарства да получат координирана обратна връзка относно планирането на клиничните проучвания и вида доказателства, които вероятно ще са необходими за последваща JCA [99]. В контекста на ATMP, където клиничната база често е ограничена и незряла, JSC може да редуцира ключов риск за достъпа: несъответствие между регулаторни данни, достатъчни за МА, и НТА изисквания за сравнителна ефективност и релевантни крайни точки. Това има потенциал да понижи вероятността от забавяния и отрицателни/условни национални решения вследствие на доказателствен дефицит.

Новата рамка на ЕС за JCA, както беше отбелязано е насочена към подобряване на последователността и ефективността при вземането на решения на национално ниво. Тя започна да действа активно от началото на 2025 г., като ЕМА обяви, нейното началото с оценката на две онкологични лечения. Стартирането на първите две JCA съгласно Регламента на ЕС за ОЗТ (HTAR) оценки се фокусират върху две иновативни терапии: една за педиатричен нискостепенен глиом и друга за напреднал меланом. И двете оценки официално започват на 27 март 2025 г.

Процесът на JCA се провежда паралелно с централизираната процедура за разрешаване за пускане на пазара от Европейската агенция по лекарствата. Този паралелен подход е предназначен да рационализира достъпа до нови терапии чрез изготвяне на споделени доклади за клинична оценка, които да се използват от националните органи за НТА в държавите членки на ЕС. Оценките се ръководят от определени оценители и съоценители, които ще предоставят проектодоклади и резюмета. Те трябва да бъдат одобрени от Координационната група по ОЗТ в рамките на 30 дни от решението на ЕМА за разрешаване за пускане на пазара [100],[101].

За педиатричен нискостепенен глиом, лекарственият продукт, който е в процес на преглед, е товорафениб, лицензиран от Ipsen в партньорство с Day One Biopharmaceuticals. Лечението вече е одобрено от FDA в САЩ за рецидивиращ или рефрактерен педиатричен нискостепенен глиом със сливане, пренареждане или V600 мутация на BRAF, след резултатите от текущото основно проучване Фаза 2 FIREFLY-1. Както наскоро съобщи фармацевтичната компания Ipsen, ЕМА е приела регулаторното заявление за преглед по-рано тази година. Съвместната оценка се провежда от Националния център за фармакоикономика на Ирландия, като съоценител е Германският институт за качество и ефективност в здравеопазването.

Втората JCA се провежда за лифилевцел (автоложни туморно-инфилтриращи лимфоцити, получени от меланом [TIL], ex vivo-експандирани), лекарствен продукт за модерна терапия (ATMP) от Iovance Biotherapeutics за лечение на напреднал меланом. Лифилевцел е първата одобрена от FDA TIL терапия за индикация за солиден тумор, предлагаща нова опция за пациенти, които са прогресирали след предходни анти-PD-1 и таргетни терапии. Американската FDA даде одобрение през февруари 2024 г. въз основа на данни от проучването C-144-01. В ЕС заявление за разрешение за употреба е в процес на преглед от ЕМА, като регулаторно решение се очаква през втората половина на 2025

г. Националният орган по здравеопазване на Франция ръководи оценката, а Агенцията за оценка на здравните технологии и тарифна система на Полша действа като съоценител.

Инициативата JCA има за цел да намали дублирането на усилия и да ускори националните решения за възстановяване на разходите, като предостави на държавите членки споделени клинични данни. Въпреки че решенията за ценообразуване и възстановяване на разходите остават национална компетенция, JCA представляват важен етап в усилията на ЕС за хармонизиране на изискванията за доказателства и подобряване на навременния достъп до иновативни лечения [102].

2.3.3. **Практики в избрани държави**

Сравнителният преглед на практики в ключови държави от ЕС и Централна и Източна Европа показва, че достъпът до ATMP се реализира чрез различни комбинации от (1) регулаторни/процесни решения за ранно въвеждане/достъп, (2) HTA и договаряне на цена, и (3) договорни механизми за управление на несигурността и бюджетния риск. В общия случай моделите се различават по две оси:

(а) колко рано се допуска финансиране спрямо разрешението за употреба;

(б) доколко реимбурсирането е обвързано с резултати и регистрово проследяване [103].

Германия

Германският модел се характеризира с ясна институционална архитектура (G-BA/IQWiG) и ранна оценка на добавената полза веднага след навлизане на пазара (AMNOG). В рамките на тази процедура производителят подава досие при старта на навлизане на фармацевтичния пазар, G-BA определя подходяща сравнителна терапия и приема решение за степента на допълнителна полза (added benefit), което впоследствие служи като основа за договаряне на реимбурсна цена със Сдружението на фондовете на задължителното здравно осигуряване (GKV-Spitzenverband) [104].

За част от ATMP (често със статут на лекарство-сирак) важат специфики: допълнителната полза се счита за доказана по силата на разрешението за употреба, а пълна оценка по стандартния ред се задейства при превишаване на законово определен праг за разход (исторически широко цитиран праг е 50 млн. евро годишен разход, като впоследствие е предмет на законодателни промени).

От гледна точка на достъпа до ATMP Германия разчита по-малко на отделен „ранен достъп“ тип временни разрешения за реимбурсиране и повече на процесно ускоряване чрез AMNOG и последващи договори/отстъпки, а за неподлежаща на разрешение употреба - на състрадателна употреба (compassionate use) под надзора на компетентните органи (вкл. Paul-Ehrlich-Institut за биологични продукти) [105].

Германският модел е силен при структурираната ранна оценка и ценово договаряне, но договорите, базирани на резултат не са универсално правило. Практиката е по-скоро комбинация от оценка на добавена полза, договаряне и ограничители на

разхода, като специфичната несигурност при ATMP често се адресира чрез условия за качествено приложение и постмаркетингови изисквания, а не непременно чрез плащане по резултат.

Франция

Френската система традиционно е пример за ранен финансиран достъп чрез специални режими преди или извън общото право на реимбурсиране. Историческата Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) е реформирана, като от 1 юли 2021 г. функционират два основни механизма: ранен достъп (autorisation d'accès précoce, AAP) и състрадателен достъп (autorisation d'accès compassionnel, AAC) [106], [107].

AAP се разглежда/разрешава от HAS (Haute Autorité de Santé) и е свързан с изискване за силно предполагаема ефикасност/безопасност и незадоволена медицинска нужда. В рамката на AAP се предвиждат протоколи за терапевтична употреба и събиране на данни, което прави механизма концептуално близък до този е управляван достъп с доказателствено развитие.

Финансово, ранният достъп е реимбурсиран, като съществуват правила за максимални компенсации към лечебните заведения и комуникация с CEPS (Comité économique des produits de santé) относно тези параметри. CEPS е централният орган за ценово договаряне и договорни рамки в общото право, включително при продукти, минали през ранен достъп.

Франция осигурява институционализиран път за ранно финансиране при тежки и редки състояния, като комбинира ранния достъп с условия за събиране на данни и последващо договаряне.

Италия

Италия е един от най-цитираните европейски примери за системно внедряване на регистрово подпомогнати MEA, включително резултатно-обвързани модели. Централният инструмент са AIFA Monitoring Registers - национална ИТ платформа, която позволява контрол на предписването, подпомага планиране/управление на разходите и създава база за прилагане на договорни схеми в реалната практика [108], [109].

В рамките на италианската практика се срещат както финансови споразумения (напр. capping, price-volume, confidential discounts), така и outcomes-based схеми (напр. payment-by-results, risk sharing, payment at results), които се използват чрез регистрово валидирани критерии и крайни точки.

Емпирични данни за финансовите резултати на MEA в Италия (2019-2021) показват, че реалното възстановяване/обратно плащане (payback) е измеримо и варира по продукти и схеми, което подкрепя тезата, че MEA могат да бъдат инструмент за бюджетна устойчивост при условие на работеща административна и данъчна инфраструктура [81].

Италианският модел е особено релевантен за генни и клетъчни терапии, защото показва практически реализуем триъгълен регистър → контрол на уместност → плащане

при условия/резултат, който директно адресира несигурността за продължителност на ефекта и реална ефективност.

Швейцария

Като цяло достъпът до генни и клетъчни терапии в Швейцария е много добър. Терапиите са реимбурсирани или чрез включване в позитивната лекарствена листа, или посредством болничния бюджет, като са интегрирани в системата на диагностично-свързаните групи с допълнително специфично ценово споразумение.

Ценовите модели са комплексни, базирани главно на резултат-обвързани параметри и индикатори, които се проследяват за 3 до 5 години. Терапиите се заплащат при прилагането им, като в последствие при непостигане на някох от поставените индикатори или излизане извън параметрите, производителят възстановява получената цена. (https://www.cellgenetherapyreview.com/3975-Featured-Articles/616715-Switzerland-A-rising-hub-for-cell-and-gene-therapies/)

Полша/Чехия/Румъния

Държавите от Централна и Източна Европа работят в условия на по-ниски публични ресурси и често разчитат на комбинация от външно референтно ценообразуване, по-строги бюджетни ограничения и конфиденциални договорни инструменти (risk-sharing/MEA) като предпоставка за достъп до високостойностни терапии.

В Полша схемите за споделяне на риска (risk-sharing schemes, RSS) са нормативно интегрирани чрез Закона за реимбурсация (Act of 12 May 2011), като включват инструменти, при които цената/разходът/нивата на отстъпка и механизми за обратно заплащане („payback“) са част от договорната архитектура [110]. Макар подходите, базирани на резултат да са концептуално възможни, практиката в региона често се фокусира върху по-лесни за администриране финансови договори (отстъпки, тавани, цена за определен обем/брой опаковки лекарствен продукт), което е важно ограничение при ATMP.

Чехия разполага със специфичен механизъм за временно покритие на „високо иновативни лекарства“ (Highly Innovative Drugs, HID) за ограничен период (до няколко години), при който производителят поема ангажимент към платците чрез договор за споделяне на риска, за да се лимитира финансовото въздействие, докато се натрупват данни и се преминава към стандартно решение [111]. Това е структурно близко до управляван достъп (managed access) и е потенциално релевантно за ATMP, когато доказателствата са незрели към момента на първоначален достъп.

Румънската практика е известна с условни решения за реимбурсиране чрез договори, базирани на разход за количество лекарствен продукт (cost-volume (CV)) и обвързан с резултат заплащан обем лекарствен продукт (cost-volume-result (CVR)), използвани като инструмент за управление на финансовата несигурност и бюджетния

натиск [112]. Същевременно скорошни анализи документират, че въпреки наличието на CV договори, могат да се натрупват забавяния и „backlog“ при достъпа до иновативни терапии, което подчертава, че договорният инструмент сам по себе си не е достатъчен без устойчив капацитет за HTA, договаряне и изпълнение/контрол.

В Централна и Източна Европа моделите са прагматични и често доминирани от финансови ограничители. Подходите, базирани на резултат са по-рядко прилагани поради дефицит на регистри и административен капацитет, което е ключова структурна бариера за генни и клетъчни терапии.

Сравнимост и приложимост към България

При пренасяне на практики към България е критично да се различат „принципно преносими“ елементи от такива, които изискват предварителни системни условия. По-преносими (краткосрочно реализуеми) елементи са:

- финансови MEA с ниска административна тежест (конфиденциални отстъпки, тавани, цена за обем/брой опаковки лекарствен продукт);
- временни/условни схеми за реимбурсация при ясни индикации (аналог на чешкия HID подход), ако са подкрепени с минимална рамка за мониторинг.

Елементи с висока зависимост от инфраструктура (средносрочно реализуеми) са:

- договори, базирани на резултати за ATMP, които практически изискват национални регистри, дефинирани крайни точки, проследяемост и ясно управление на данните.
- ранно финансиране тип „френски AAP“, което предполага специален режим, протоколи за употреба и събиране на данни, и оперативна координация между HTA/регулатор/платец.

От 2025 г. JCA по Регламента на ЕС за HTA засяга пряко ATMP и онкологични продукти. Това може да улесни клиничната оценка, но не заменя националната организация на финансирането, договарянето и данните за проследяване. Следователно най-реалистичният път е стъпаловиден: започване с финансови MEA и централизация на приложението (центрове/пътеки), паралелно с изграждане на регистрова база за бъдещи outcomes-based модели.

Проучване на Г. Искров, публикувано през 2025 г, прави бърза оценка на нагласите и очакванията на специалистите по ОЗТ от България във връзка с въвеждането и прилагането на Регламент (ЕС) 2021/2282. Тринадесет специалисти по ОЗТ от България взимат участие в анкетното проучване. Близо половината са академични експерти и изследователи, останалите – представители на фармацевтичната индустрия или независими консултанти. Мнозинството очакват значителни или умерени промени в процедурите и методологиите за ОЗТ на национално ниво (в резултат от прилагането на Регламент 2021/2282). Анкетираните експерти посочват обучения човешки ресурс като основен фактор за успешната имплементация на Регламента. Участниците в проучването

изтъкват важността на ясна национална стратегия и координация, инвестиции в обучение и капацитет, както и разработване на нови, адаптирани методологии за успешното разгръщане на този процес у нас [113].

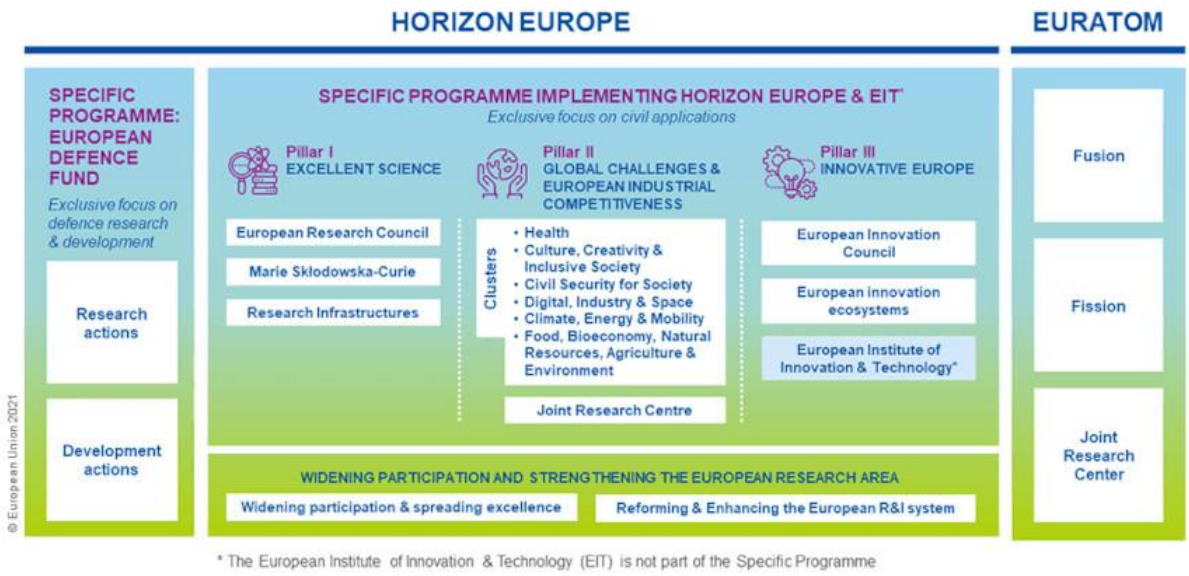
2.3.4. Европейско финансиране на научни изследвания и иновации в областта на ATMP

„Хоризонт Европа“ (Horizon Europe) е основната програма на Европейския съюз за финансиране на научни изследвания и иновации за периода 2021–2027 г. Тя подпомага международни научни проекти и технологично развитие с цел решаване на ключови глобални проблеми и стимулиране на икономическия растеж [114].
Това е деветата рамкова програма на ЕС за научни изследвания и технологично развитие и наследник на програмата „Хоризонт 2020“. Бюджетът ѝ е приблизително 93–95 милиарда евро, което я прави една от най-големите научноизследователски програми в света [115].
Основната ѝ цел е да:

- подпомага научните изследвания и технологичните иновации;
- решава глобални обществени предизвикателства (здраве, климат, енергия, сигурност);
- повишава конкурентоспособността на европейската икономика;
- насърчава сътрудничеството между университети, научни институти и индустрията.

Основни направления (стълбове) на програмата са три:

1. Excellent Science (Отлична наука)
- подкрепа за водещи изследвания
- Европейски изследователски съвет (ERC)
- Marie Skłodowska-Curie действия
2. Global Challenges and European Industrial Competitiveness
- финансиране на изследвания по ключови обществени проблеми
- области като здраве, климат, дигитализация, енергия и транспорт
3. Innovative Europe (Иновативна Европа)
- подкрепа за иновации и стартъпи
-Европейски иновационен съвет (EIC).



Фигура 12. Структура на програма „Хоризонт Европа“ (източник: Интернет)

Финансирането става чрез конкурсни покани за проектни предложения (calls for proposals). В тях могат да участват:

- университети
- научноизследователски институти
- компании и индустриални партньори
- неправителствени организации
- международни консорциуми.

"Хоризонт Европа" играе много важна роля, защото създава среда за сътрудничество между университети, индустрия и клинични центрове и позволява здравни технологии, които иначе биха останали на ниво «лабораторни концепции», да достигнат до клинични изпитвания и евентуално разрешение за употреба и реалноо приложение [116]. Особено в области като генните и клетъчни терапии, където рискът е висок и инвестициите са дългосрочни, публичното финансиране позволява да се изследват нови механизми на действие и да се изграждат мрежи между различни държави [117].

Финансирането на един проект обаче, само по себе си не е достатъчно. Истинското ускорение в трансфера на технологии настъпва, когато още от ранните етапи се мисли за клиничното приложение - за диагностиката, за пациентските популации, за регулаторната стратегия и за бъдещото възстановяване на разходите [118]. Европейските програми правят тази първата крачка [119]. Следващата е да се гарантира, че резултатите от проектите се превръщат в стандарт на терапия и грижа, а не остават на ниво научни публикации [120].

Пример за научноизследователски проект, финансиран от ЕС по програмата „Хоризонт Европа“, който има за цел да създаде център за върхови постижения (excellence hub) в областта на генната терапия е GeneH – Excellence Hub for Advancing Innovation in Gene

Therapy. С него се създава мрежа между университети, индустрия и болници с цел подготовка на нови генни терапии за клинични изпитвания. Проектът утвърждава междусекторен научен хъб, който да подпомага развитието на иновативни генни терапии за тежки или нелечими заболявания [121].

CORDIS (Community Research and Development Information Service) е официалната база данни на Европейската комисия, която публикува информация за всички финансирани научни проекти по програмите Horizon Europe и Horizon 2020:

https://cordis.europa.eu/

2.4. Български контекст

2.4.1. Структура на здравната система и финансиране на лекарствени продукти

Българската здравна система е изградена основно върху задължително социално здравно осигуряване (social health insurance, SHI) с единен публичен платец - Националната здравноосигурителна каса (НЗОК, National Health Insurance Fund, NHIF), като паралелно функционират механизми на държавно бюджетно финансиране (tax-funded/public budget) и значим обем преки плащания, за сметка на пациента (out-of-pocket payments, OOP) [122], [123]. В европейски контекст България се отличава с висока тежест на OOP, като разходите за медикаменти са водещ фактор за финансовата уязвимост/неустойчивост на домакинствата.

Функционално системата може да бъде описана чрез три основни потока на финансиране на здравни услуги и лекарствени продукти:

- Осигурителен поток (НЗОК/NHIF) - финансиране на пакет здравни дейности и свързаните с тях лекарствени продукти за здравноосигурени лица по реда на Закона за здравното осигуряване (ЗЗО) [124].
- Държавно бюджетно финансиране (Министерство на здравеопазването, МЗ) - дейности и лекарствени продукти, които попадат извън обхвата на ЗЗО, включително определени програми и групи пациенти/дейности по Закона за здравето [125].
- Частно финансиране (OOP и ограничено доброволно застраховане) - директни доплащания за лекарства и услуги, включително при частично реимбурсиране и при продукти/индикации извън позитивната регулация.

Тази многоканалност има пряко значение за достъпа до ATMP, тъй като неяснотата за платеца и канала често се превръща в системна бариера при иновативни и високостойностни технологии.

Ценовата регулация и реимбурсирането са институционализирани чрез Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП), който поддържа публични регистри и Позитивен лекарствен списък (ПЛС) (Positive Drug List, PDL) като регистър на утвърдените цени/реимбурсен статус [126].

ПЛС е структуриран в четири приложения, които на практика картографират различните източници на плащане:

- Приложение 1 - лекарствени продукти за домашно лечение, заплащани по реда на ЗЗО;
- Приложение 2 - лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения (вкл. държавни/общински болници);
- Приложение 3 - лекарствени продукти за СПИН/инфекциозни заболявания и заболявания извън обхвата на ЗЗО, както и ваксини, серуми, имуноглобулини по Закона за здравето;
- Приложение 4 - пределни цени по елементи [125].

За АТМР това означава, че трябва да се изясни в кой канал на финансиране попада конкретната терапия - домашно лечение, болнично приложение или специален режим.

Условията, редът, механизмите и критериите за заплащане от НЗОК на лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели са уредени в Наредба № 10 от 2009 г. [126]. В контекста на лекарствените продукти за домашно/амбулаторно лечение Наредба № 10 обвързва заплащането от НЗОК с включването на продукта в ПЛС и предвижда детайлни правила за отчетност и плащане към аптеките/изпълнителите на медицинска помощ в лицето на лечебните заведения за болнична помощ [127].

Съществен елемент на публичния платец е вътрешно референтно ценообразуване (internal reference pricing) - референтна стойност на заплащане се формира чрез групиране по международно непатентно наименование (international non-proprietary name, INN) и лекарствена форма, като продуктите с най-ниска цена определят референтната стойност. При 100% ниво на заплащане „напълно безплатен“ е продуктът, който попада в референтната стойност [128].

От гледна точка на високостойностните терапии (вкл. АТМР), този модел работи трудно, защото често няма терапевтични алтернативи в една INN-група, а единичният продукт определя едновременно клиничната опция и бюджетния риск.

В болничната медицинска помощ финансирането на лекарствени продукти е смесено - част от продуктите са предвидени в болничните бюджети и управлението на лечебното заведение (което кореспондира с логиката на ПЛС Приложение 2), а паралелно НЗОК поддържа специфични списъци/правила за лекарствени продукти, прилагани по клинични пътеки и амбулаторни процедури (напр. противотуморни лекарствени продукти, продукти при определени спешни състояния) [125].

Тази архитектура има директна значимост за АТМР, тъй като преобладаващата част от генните и клетъчните терапии са центрово-ориентирани (centre-based) и изискват болнична инфраструктура - следователно логиката на финансиране „през болничния канал“ и правилата за договаряне с НЗОК/отчитане са определящи за реалния достъп.

Наредба № 10 изрично включва компоненти за договаряне на отстъпки (discount agreements) и прилагане на механизми за предвидимост и устойчивост на бюджета. Практически НЗОК публикува процедури/покани и образци, свързани с договаряне на

отстъпки за определени групи лекарствени продукти и условия на заплащане, включително за нови INN в ПЛС за съответна бюджетна година [129].

От системна перспектива това е ключов мост към финансирането на ATMP, тъй като договорните инструменти (MEA) и бюджетните предпазители са продължение на вече съществуващи механизми за контрол на експозицията на публичния платец, но изискват надграждане към резултатно проследяване (real-world outcomes tracking) и специфични модели на плащане при еднократни терапии.

2.4.2. Институционални роли и процеси

Достъпът до лекарствени продукти в България (вкл. ATMP) се определя от взаимодействието между няколко ключови институции, които покриват последователни функции: регулаторно разрешение и контрол → оценка на здравни технологии (HTA/ОЗТ) → ценообразуване и реимбурсиране → договаряне и заплащане → мониторинг и бюджетна устойчивост. Правната рамка се опира на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), Закона за здравното осигуряване (ЗЗО) и подзаконови актове за ОЗТ, ценообразуване и заплащане [124], [130], [131].

Министерството на здравеопазването формира националната лекарствена политика чрез нормативни актове и поддържа специфични инструменти, които влияят върху наличността и достъпа (напр. електронна система за проследяване и анализ на недостига и списъци с ограничение за износ при установен недостиг). От гледна точка на процесите по достъп, МЗ е институционално свързано с рамката за ценообразуване/реимбурсиране и с органите, които я прилагат (напр. НСЦРЛП като държавен орган към министъра на здравеопазването).

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ, Bulgarian Drug Agency - BDA) е компетентният регулаторен орган по линия на ЗЛПХМ, с ключови функции за жизнения цикъл на лекарствата: регулаторни процедури, контрол, инспекции и поддържане на регистри. За достъпа до иновативни терапии е особено важно, че ИАЛ има централна роля при клиничните изпитвания (вкл. прилагане на Регламент (ЕС) 536/2014 чрез CTIS в ЕС, което е задължително за първоначални заявления след 31.01.2023 г.), както и поддържа регистри на разрешените клинични изпитвания по години [132]. Със Заповед № ЗОА-0999 от 31.12.2020 г. на Изпълнителния директор на ИАЛ е определен състав на Комисия за лекарствени продукти за модерни терапии по чл. 47, ал. 1, т. 7 от ЗЛПХМ. Членове на този консултативен орган са изтъкнати експерти най-вече в областта на медицината, представляващи основните медицински специалности.

Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти е държавен орган към министъра на здравеопазването със статут на държавна комисия, който утвърждава и регистрира цените и поддържа регистри, включително ПЛС чрез електронния си портал [133]. Процедурите по промяна на включен лекарствен продукт в

ПЛС и компетентността на НСЦРЛП са публично описани от самия съвет, което е практическа основа за проследимост на административния път на продукта.

Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти извършва 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.). Оценките се изготвят въз основа на Ръководството относно изискванията към съдържанието на анализа за оценка на здравната технология (Приложение № 6 към чл. 35, ал. 3 и 6 към Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти) [134]. Тази институционална конфигурация е съществена за АТМР, тъй като именно тук се формализира експертната оценка на клиничната стойност и икономическите показатели (напр. бюджетно въздействие), която служи като вход към решенията за реимбурсиране и договаряне.

НЗОК е основният публичен платец и в контекста на лекарствената политика има три решаващи роли:

- Заплащане на лекарствени продукти в рамките на пакета по ЗЗО и съответните правила за отчетност (Наредба № 10/2009).
- Задължително централизирано договаряне на отстъпки за определени групи лекарствени продукти. НЗОК публикува покани/съобщения за договаряне и изрично посочва, че при липса на договорени отстъпки продуктите не се заплащат от НЗОК съгласно ЗЗО.
- Механизъм за предвидимост и устойчивост на бюджета - чрез методики/решения за съответната година, които регламентират възстановяване на превишени разходи над определените целеви средства.

За АТМР тези инструменти са критични, защото високата единична цена и малките популации правят вероятни внезапни бюджетни отклонения. Следователно архитектурата на отстъпките и бюджетния механизъм се превръща в ключов филтър за реален достъп.

2.4.3. Път на една иновативна терапия до пациента

Пътят на иновативна терапия (вкл. АТМР) до реално лечение в България представлява последователност от регулаторни, оценъчни, ценови, договорни и организационни стъпки. Тези стъпки са формално различими, но на практика са силно взаимозависими - забавяне или отказ на един етап може да блокира целия процес, независимо от наличието на разрешение за употреба на ниво ЕС.

За повечето АТМР достъпът започва с централизирано разрешение за употреба (marketing authorisation, MA) на ниво ЕС, след което продуктът може да бъде пуснат на пазара в държавите членки при спазване на националните правила за

цена/реимбурсиране и употреба. Националните органи (в частност ИАЛ) имат ключови функции по надзор, фармаковижиланс и условията за употреба в реалната практика.

След 01.04.2019 г. оценката на здравните технологии за лекарствени продукти в България е институционално позиционирана към НСЦРЛП - включително за продукти с ново INN и при определени случаи на разширяване на терапевтично показание/концентрация [135].

ОЗТ представлява досие и доклад, които обичайно включват:

- клинична оценка - сравнителна ефективност и безопасност спрямо релевантен компаратор;
- икономическа част – оценка на разходната ефективност (cost-effectiveness) и бюджетно въздействие (budget impact);
- аргументация за мястото в терапевтичната практика и очакваната таргетна популация.

НСЦРЛП публикува резюмета на ОЗТ доклади при положителни решения за включване в ПЛС, на нормативно основание в рамката за ценообразуване и реимбурсиране.

След (или паралелно с) ОЗТ се преминава към регулиране/регистриране на цена и включване в ПЛС. Критично решение е в кое приложение на ПЛС се позиционира продуктът, тъй като това определя „канала на плащане“. За АТМР това позициониране е не просто административно, а предопределя дали финансирането ще се реализира „през НЗОК“, „през болничен бюджет“, или чрез специален режим.

След включване в ПЛС реалният достъп често зависи от договорни условия с НЗОК (когато продуктът се заплаща напълно/частично от публичния фонд). Практически това означава, че за високостойностни терапии (каквито са АТМР) „цената в ПЛС“ рядко е достатъчна - необходимо е договорно управление на разхода (напр. отстъпки, тавани, условия за проследяване), за да се постигне съвместимост с годишните бюджетни рамки. Дори при наличен ПЛС статус и договори, пациентът достига до терапията само ако са изпълнени организационните предпоставки:

- наличие на център/екип с капацитет и вътрешни правила за приложение;
- ясно дефинирани критерии за включване (индикация, предходна терапия, статус на пациента);
- логистика по доставка/съхранение/проследяемост (особено при клетъчни терапии);
- работеща отчетност към НЗОК/друг платец и синхрон между клинична дейност и финансово отчитане.

Дългосрочната проследяемост и контролът на резултатите са ключови за АТМР. На системно ниво това се реализира чрез:

- фармаковижиланс и регулаторен надзор (ИАЛ);

- възможности за проследяване на ефекта от терапията и публикувани рамки/информационни модули към НСЦРЛП (вкл. секции за „проследяване на ефекта“ и свързани инструменти);
- бюджетни механизми за възстановяване/корекции при превишения.

2.4.4. Налични/достъпни АТМР в България

Достъпът до АТМР в България следва да се разглежда не като наличност на продукта на пазара, а като съвкупност от регулаторен статут, път на заплащане и организационна готовност. Поради високата цена, сложната логистика и често ограничените доказателства при първоначално въвеждане, АТМР достигат до пациента по няколко паралелни канала, които се активират в зависимост от показанието, възрастта, наличния капацитет в страната и възможностите за публично финансиране.

Най-устойчивият и предвидим механизъм за достъп до АТМР е включването в ПЛС и последващо заплащане по реда на НЗОК, при спазване на нормативните изисквания за индикации, критерии за предписване/отпускане и отчетност.

Вторият основен публичен канал е болничното финансиране, при което лекарственият продукт се осигурява и заплаща в рамките на бюджета на лечебното заведение, съобразно приложението в ПЛС и правилата за болнично снабдяване. За АТМР този канал е релевантен най-вече за терапии, които:

- изискват хоспитализация и високоспециализирана инфраструктура (напр. клетъчни терапии с интензивно проследяване);
- са концентрирани в ограничен брой центрове и предполагат централизирана организация на доставката и отчетността.

Болничният канал често е по-чувствителен към годишни лимити и вътрешно-бюджетни напрежения, поради което при АТМР възниква потребност от допълващи механизми (договаряне, разсрочване, национални регистри), които да намалят финансовия риск за отделната болница/център.

Когато терапия/технология не може да бъде осигурена по стандартните канали (напр. липса на наличност/капацитет в страната или липса на друг механизъм на финансиране), се активира режимът на Наредба № 2 от 27.03.2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето [136]. Наредбата регламентира заплащане извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, след предварително одобрение, включително за лечение в страната или в чужбина при определени условия.

Особено значима за АТМР е разпоредбата, че за лица до 18 години е възможно заплащане със средства от държавния бюджет за лекарствени продукти, които не са включени в списъка по чл. 262, ал. 1 ЗЛПХМ, когато са изпълнени условията на Наредба № 2/2019.

Емпиричен индикатор за използваемостта на този канал при високоспециализирани технологии е публикуван анализ на НЗОК за 2024 г., в който се посочва, че през периода има издадена заповед за CAR-T терапия в Германия (като пример за услуга, заплатена по реда на наредбата) [137]. На практика Наредба № 2/2019

функционира като буфер за пациенти, при които има медицинска необходимост, но липсва устойчив реимбурсен/организационен маршрут в България.

За АТМР (и изобщо за иновативни лекарства) е релевантен и режимът на Наредба № 10 от 17.11.2011 г., която урежда условията и реда за:

- лечение на конкретен пациент с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти, доставени по специална поръчка за болнично заведение;
- включване/доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 ЗЛПХМ.

Наредбата поставя ограничения (напр. да не се допуска доставка, ако в страната има разрешен продукт със същото INN/форма/дозировка за същото заболяване), което има за цел да ограничи заобикалянето на стандартните пътища за достъп, но същевременно позволява медицински обосновани изключения при липса на алтернатива или безрезултатност на наличното лечение. Отделно, ИАЛ поддържа рамка за програми за състрадателна употреба, включително с публикувани формуляри/изисквания за съгласуване на програма.

Клиничните проучвания представляват ключов канал за ранен и контролиран достъп до АТМР, особено когато:

- продуктът е в процес на клинично развитие или постмаркетингово изследване;
- публичното финансиране не е налично или е ограничено;
- има нужда от генериране на локален опит и данни за безопасност/ефективност.

Клиничните проучвания предоставят достъп при строго определени критерии, но не гарантират устойчивост след приключване на протокола и трябва да се разглеждат като допълващ, а не заместителен канал спрямо реимбурсирането.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел

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.

3.2. Задачи

За постигане 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 HTA 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.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. 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 [138].

4.2. Източници на данни

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

4.2.1. 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.) [131].
- 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) [136].

- Наредба № 10/17.11.2011 г.- условия за лечение с неразрешени/недостъпни лекарствени продукти, включително специални поръчки и състрадателна употреба [139].
- Годишни отчети и финансови отчети (вкл. секции „Лекарствени продукти“, отчети за приходи/разходи, обяснителни записки, касово изпълнение) [140].
- 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 [141].
- Публична информация за лечение в България и чужбина като канал за достъп, използвана за идентифициране на случаи/практики при високоспециализирани терапии (вкл. клетъчни терапии) [137].
- Официална информация за клинични проучвания (вкл. връзка с Регламент (ЕС) 536/2014 и докладване на SUSAR към EudraVigilance) [132].
- Публични регистри на разрешените клинични проучвания по години, използвани за описателна оценка на възможностите за ранен достъп чрез клинични проучвания [142].
- Публичните регистри и ПЛС (портал/регистър с приложения) [143].
- Описани процедури за включване на лекарствен продукт в ПЛС, използвани като методологична основа за реконструкция на административния път [144].

4.2.2. 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) [8].
- Документи на Комитета за иновативни терапии - CAT quarterly highlights с информация за одобрени ATMP и разширения на показания [145].
- Страници на ЕК за прилагането на Регламент (ЕС) 2021/2282 и за JCA [146].
- Официален текст на Регламент (ЕС) 2021/2282 в EUR-Lex [146].
- Публични списъци/информация за стартирали/текущи JCA, използвани за проследяване на реалното начало на съвместни оценки [146].

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 [147].

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 [148], 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) [149].

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 [150].

4.3. 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 HTA 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 MEA 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.

4.4. 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.

4.4.1. 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).

4.4.2. Сравнителен анализ (България спрямо избрани държави)

Сравнението включва:

- „Референтни“ държави с развит HTA/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.

4.4.3. 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, %).

4.4.4. 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 → HTA/ОЗТ → 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.

4.5. 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.

4.5.1. 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 HTA 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).

4.5.2. Сценариен анализа (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 (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.

4.5.3. 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.

5. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

5.1. Европейски тенденции при АТМР

5.1.1. 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) [151].

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 4).

Таблица 4. 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

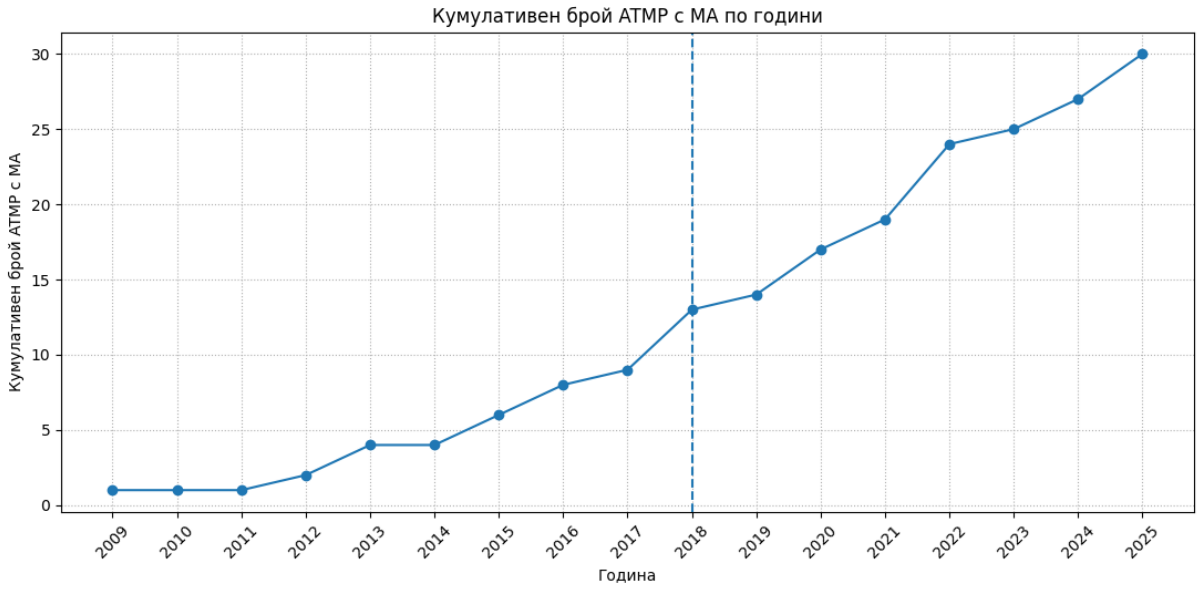
**По „List of authorised ATMPs“ (CAT quarterly highlights, юни-ноември 2025). Категории: GTMP - генни терапии; CTMP - клетъчни терапии; TEP - тъканно-инженерни; TEP/combined - комбиниран АТМР (MACI).*

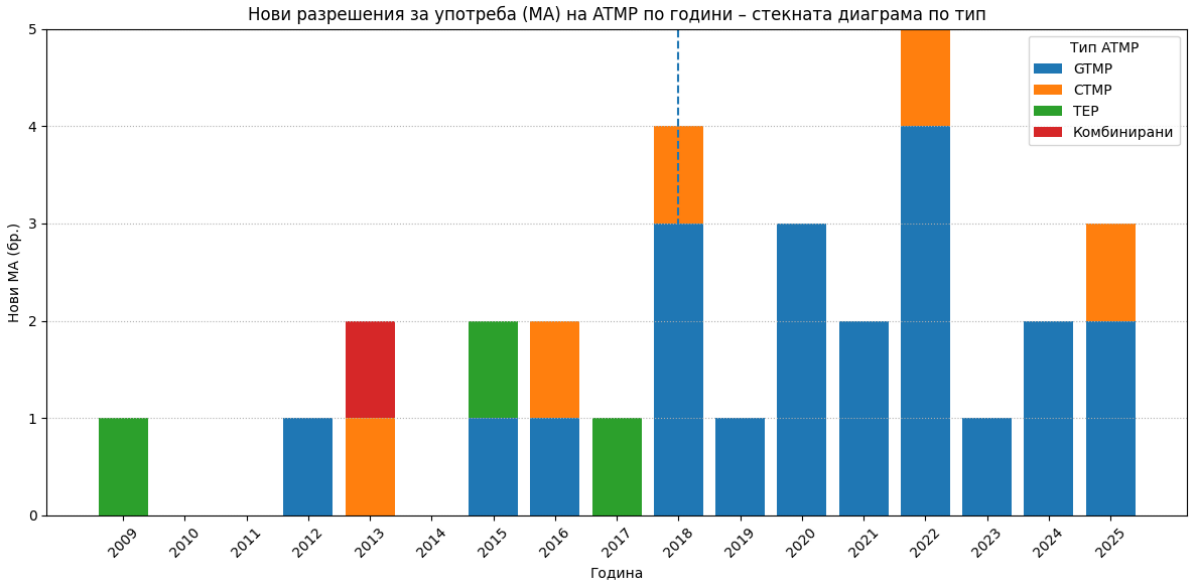
***За 2025 г. са включени продуктите с издадена МА до 25.08.2025 (Vyjuvek, Aucatzyl, Zemcelpro). В списъка е отразен и продукт с „Opinion Nov. 2025“ (Waskyra), който не се брои като издадена МА.*

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

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 13).





Фигура 13. А. Линейна графика на кумулативния брой АТМР с МА по години; В. Стекната колонна диаграма на новите МА по години, разделени по тип (GTMP/CTMP/TEP/комбинирани).

5.1.2. 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 Таблица 5 е представено разпределение на АТМР по терапевтични области.

Таблица 5. Разпределение на АТМР 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 [152].
- Kymriah - за В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ALL) и DLBCL/фоликуларен лимфом при възрастни [153].
- Aucatzyl - CAR-T продукт за рецидивираща/рефрактерна В-клетъчна прекурсорна ALL при възрастни [154].

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

- Ebvallo - за EBV-позитивно посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (EBV+ PTLD) [155].
- Zemcelpro - клетъчна терапия за възрастни с хематологични малигнености, нуждаещи се от алогенна хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация (allo-HSCT) при липса на подходящ донор [156].
- Zalmoxis (с последващо оттегляне на разрешението, отбелязано в списъка) - като адювантна терапия при хаплоидентична HSCT при високорискови хематологични малигнености [157].

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

- Imlygic - при нерезектабилен меланом [158].

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) [159].
- Zynteglo - за TDrT при определени генотипове [160].
- Roctavian - генна терапия за тежка хемофилия A [161].
- Hemgenix и Beqvez - генни терапии за хемофилия B [162], [163].

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) [164].
- Libmeldy - за метахроматична левкодистрофия (MLD) [165].
- Skysona - за ранна церебрална адренолевкодистрофия (CALD) [166].
- Upstaza - за дефицит на ароматна L-аминокиселинна декарбоксилаза (AADC) [167].

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 [168].
- Holoclar - за лимбална стволовоклетъчна недостатъчност вследствие на очни изгаряния [169].

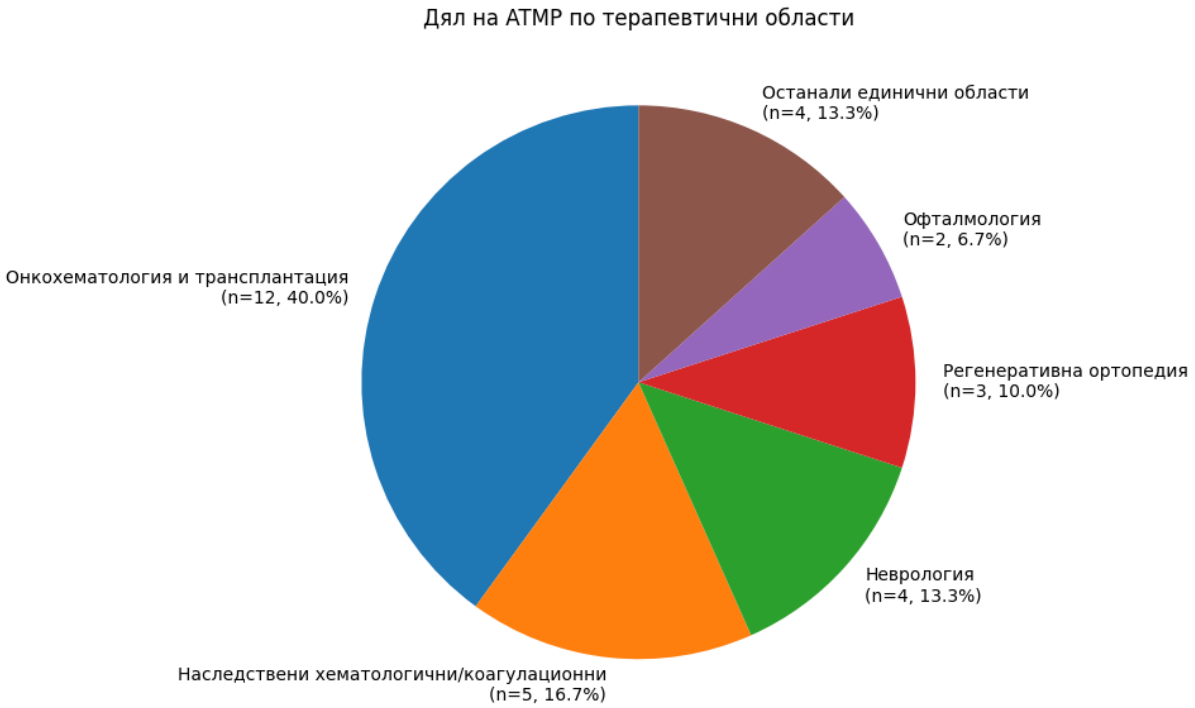
Списъкът на EMA/CAT показва, че част от по-ранните тъканно-инженерни продукти (напр. Chondrocelect, MACI) са с прекратено/неподновено разрешение, което индиректно подчертава, че устойчивостта на тези модели изисква едновременно клинична ефективност, производствена стабилност и икономическа жизнеспособност.

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) [170].
- Alofisel - клетъчна терапия за комплексни перианални фистули при болест на Crohn (с последващо оттегляне от пазара в ЕС, отбелязано от EMA) [171].
- Strimvelis - за тежък комбиниран имунодефицит поради ADA-дефицит (ADA-SCID) [172].

На Фигура 14 е представен дялът на ATMP по терапевтични области.



Фигура 14. Кръгова диаграма, показваща дела на ATMP по терапевтични области

5.2. Модели за финансиране в ЕС - картографиране

5.2.1. 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 [173]. 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 6).

Таблица 6. 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	плащане само при постигнат критерий/връщане при непостигане	контрол на клинична и финансова несигурност	клинични критерии, проследяване

	treatment continuation)			
CED	временно покритие срещу генериране на RWE и преоценка	временно финансиране + бъдеща преоценка	намаляване на доказателстве на несигурност	регистри/наблюдателни данни
Разсрочени вноски при постигнат резултат	разсрочени вноски, активирани при междинни/крайни резултати	плащане „на траншове“ при устойчив ефект	управление на еднократна висока цена	дългосрочно проследяване

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) [75].

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 [79].

5.2.2. 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 [173].

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 [174].

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 [175].

5.3. България - регулаторни и организационни механизми

5.3.1. 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. АТМР) 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 Таблица 7 е представена възможна процедурна карта.

Таблица 7. 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

5.3.2. 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 [139], [176], [177].

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 [178]. 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 [179]. 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 [180]. Това представлява налична RWD инфраструктура, която може да подпомага договорни решения и последващи преоценки. В Таблица 8 са систематизирани наличните инструменти за контрол на разходите.

Таблица 8. 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)

5.3.3. 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 ATMP.

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 ATMP [181].

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 АТМР, тъй като проследяването на резултати и отчетността по договори изискват интероперабилност и стандартизирани данни [182]. Така дигиталната инфраструктура съществува като основа, но приложението ѝ за АТМР 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 [137]. 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 Таблица 9 е представена матрица на готовност за ATMP на организационно ниво.

Таблица 9. 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

5.3.4. Динамика на лекарствените разходи и мястото на иновациите

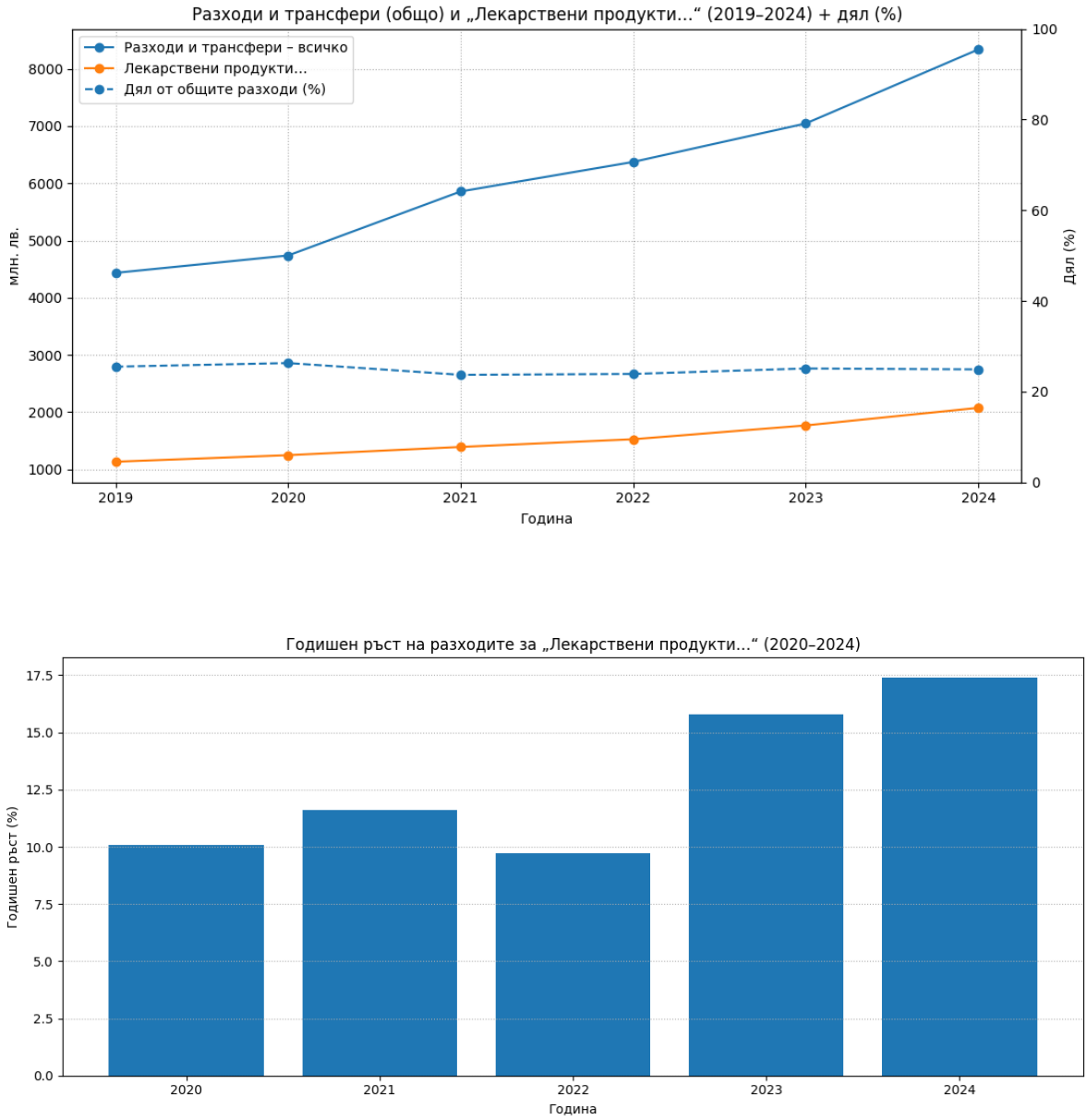
Публичните разходи за лекарствени продукти (в широкия смисъл на бюджетния ред на НЗОК за „лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели“) са сред най-динамичните пера в здравноосигурителните плащания и представляват структурен фактор за устойчивостта на системата. 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 10).

Таблица 10. 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 15).



Фигура 15. 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 Таблица 11 са представени каналите за финансиране и контрол на разходите при високостойностни терапии в България.

Таблица 11. 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 АТМР 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.

5.3.5. 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 (Таблица 12) [183]. 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 12. 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 EMA 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 [184]. 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 ATMP (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 ATMP 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 [185].

5.3.6. 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.

5.3.7. 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) [186];
    - Еднократни генни терапии: около 1.9-3.0 млн. EUR при отделни продукти/индикации [187].
- 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%) [188].

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 (Таблица 13) [148].

Таблица 13. 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%**; OOP 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%	OOP ~39% (т.е. ~61% покритие)
Италия	539	~17%	Висок OOP дял (около 42%)
Румъния	~10% под средното за ЕС (≈450-470)	**26%**	Публично покритие ~**50%**; висок OTC дял

Източници: [148], [189], [190], [191], [192], [193]

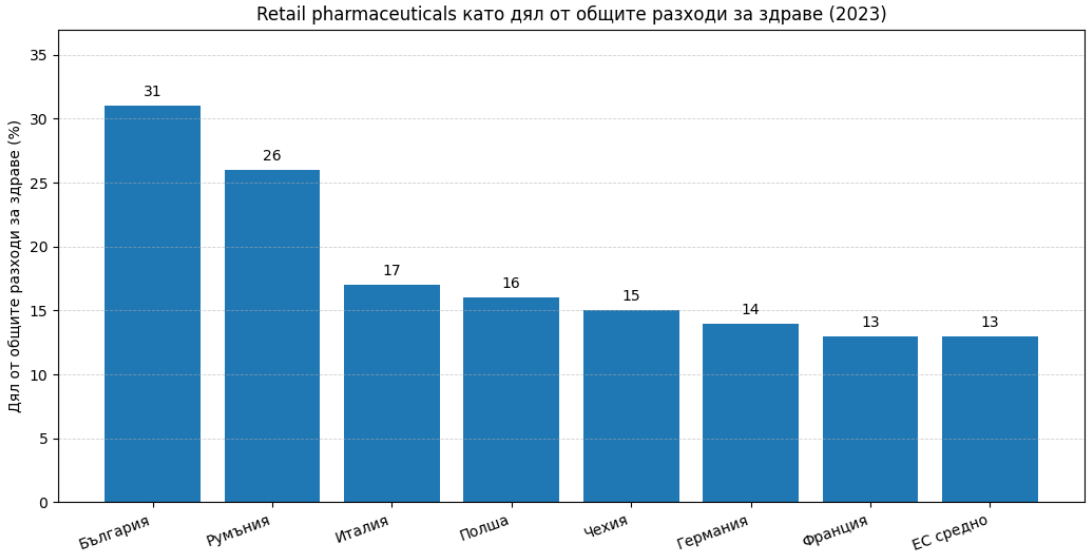
„Индекс единична терапия“ и илюстративна бюджетна тежест

- 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 16).



Фигура 16. Дял на retail pharmaceuticals от общите разходи за здраве през 2023 г. в различните държави.

5.4. Сценарен/моделен анализ за България

5.4.1. 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 [194]);
- 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) [195].
- Население на България: ~6.44 млн. (2024-2025 г.) [196].
- 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) [197].
- 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) [198].

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 [194];
- 5-годишна обща преживяемост (overall survival, OS) 42.6% [194].

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.

<u>Разход за лекарствения продукт (CAR-T)</u>

- публично документирани листови стойности/диапазони в ЕС са около 307 200-350 000 EUR за първите CAR-T продукти [199];
- в германския контекст (G-BA) е публикувана стойност за axi-cel ~272 000 EUR (като „annual treatment costs/patient“) [200].

- допълнителни анализи на ценообразуване в Германия показват, че при навлизане на пазара стойностите са в диапазон ~282 000-420 000 (по продукти) [186].

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) [199].

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 [201].

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 А: въвеждане на CAR-T в България с класическо първоначално плащане + финансови отстъпки.
    - Сценарий В: въвеждане с разсрочено плащане (pay-over-time) и договорни „стоп-клауза“ при неуспех.
    - Сценарий С: 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 Таблица 14 са представени допусканията за основния модел.

Таблица 14. 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 (не-лекарствени)	параметър	20 000-80 000 EUR
Фиксирани стартови разходи	параметър	0.5-1.5 млн. EUR

5.4.2. 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 15.

Таблица 15. 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.

5.4.3. 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 Таблица 16 са представени параметрите на различните сценарии.

Таблица 16. 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

5.4.4. 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 Таблица 17 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 17. 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	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

без заплащане за резултат)					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.

5.4.5. 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.

Таблица 18 показва ключови параметри и диапазони

Таблица 18. 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.

6. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

6.1. 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 [103].

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 [183]. 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 [148].

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 [103]. 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 [75].

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) [79], [108]. 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 [175]. 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 [103].

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 [75].
- Подходите, базирани на постигнат резултат понижават риска от „плащане за неуспех“, но са административно тежки и зависими от данни [103]
- 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 [148].
- 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 [75].

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 [103], [146].

6.2. 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 АТМР - 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.

АТМР 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 АТМР 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 АТМР (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 МЕА.

Наличието на обозначени експертни центрове по редки заболявания и функциониращи комисии е силна основа за центров модел. Въпреки това, АТМР (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 „АТМР 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.

6.3. Бариери и решения

6.3.1. 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).

6.3.2. Финансови и договорни

Бариери

- 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 MEA (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.

6.3.3. 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.

6.3.4. 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.

6.4. 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).

6.4.1. 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.

6.4.2. 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).

6.4.3. 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 МЕА 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. БИБЛИОГРАФИЯ

[1] N. A. Alhakamy, D. T. Curiel, and C. J. Berkland, “The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application,” *Drug Discov. Today*, vol. 26, no. 7, pp. 1602–1619, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.drudis.2021.03.021.

[2] E. Youssef, K. Weddle, L. Zimmerman, and D. Palmer, “Pharmacovigilance in Cell and Gene Therapy: Evolving Challenges in Risk Management and Long-Term Follow-Up,” *Drug Saf.*, vol. 49, no. 1, pp. 27–53, Jan. 2026, doi: 10.1007/s40264-025-01596-9.

[3] L. R. Burns, Ed., *The business of healthcare innovation*, Third edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2020.

[4] G. Detela and A. Lodge, “EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation,” *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, vol. 13, pp. 205–232, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.010.

[5] Т. Веков, Г. Христов, and С. Джамбазов, *ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ - Бъдещето на здравната икономика*. БКИ, 2014.

[6] A. Greco, G. W. J. Frederix, L. Hooft, and R. M. T. Ten Ham, “A Systematic Review of Challenges and Opportunities in the Implementation of Managed Entry Agreements for Advanced Therapy Medicinal Products,” *Clin. Ther.*, vol. 47, no. 2, pp. e16–e26, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.clinthera.2024.11.019.

[7] “European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Off J Eur Union. 2007;L324:121-137.”.

[8] “European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview [Internet]. EMA; 2020 (last updated 2020 Jul 10) [cited 2025 Dec 13].”.

[9] “Commission of the European Communities. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC as regards advanced therapy medicinal products. Off J Eur Union. 2009;L242:3-12.”.

[10] “European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Annex I, Part IV; as amended) [Internet]. Off J Eur Union. 2001;L311:67-128. [cited 2025 Dec 13].”.

[11] “European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/600280/2010 rev.1) [Internet]. EMA; 2015 [cited 2025 Dec 13].”.

[12] Й. Александрова, П. Милушева, and Г. Петрова, “Лекарства за модерна терапия – законодателни изисквания и достъпност,” *Медицински Преглед*, vol. 60, no. 1, pp. 28–33, 2024.

[13] C. Iglesias-Lopez, A. Agustí, M. Obach, and A. Vallano, “Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States,” *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 921, Aug. 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00921.
[14] U. Köhl, S. Arsenieva, A. Holzinger, and H. Abken, “CAR T Cells in Trials: Recent Achievements and Challenges that Remain in the Production of Modified T Cells for Clinical Applications,” *Hum. Gene Ther.*, vol. 29, no. 5, pp. 559–568, May 2018, doi: 10.1089/hum.2017.254.
[15] “Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. Front Pharmacol. 2023 Jul 31;14:1200808. doi: 10.3389/fphar.2023.1200808. PMID: 37583902; PMCID: PMC10424920.”.
[16] “Gene therapy—a loss of innocence,” *Nat. Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–1, Jan. 2000, doi: 10.1038/71427.
[17] N. Somia and I. M. Verma, “Gene therapy: trials and tribulations,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 1, no. 2, pp. 91–99, Nov. 2000, doi: 10.1038/35038533.
[18] S. E. Raper *et al.*, “Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 80, no. 1–2, pp. 148–158, 2003, doi: 10.1016/j.ymgme.2003.08.016.
[19] L. Smith and J. F. Byers, “Gene Therapy in the Post-Gelsinger Era:,” *JONAs Healthc. Law Ethics Regul.*, vol. 4, no. 4, pp. 104–110, Dec. 2002, doi: 10.1097/00128488-200212000-00004.
[20] “European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy classification [Internet]. EMA [last updated 2021 Nov 30; cited 2025 Dec 13].”.
[21] C. E. Dunbar, K. A. High, J. K. Joung, D. B. Kohn, K. Ozawa, and M. Sadelain, “Gene therapy comes of age,” *Science*, vol. 359, no. 6372, p. eaan4672, Jan. 2018, doi: 10.1126/science.aan4672.
[22] L. Naldini, “Gene therapy returns to centre stage,” *Nature*, vol. 526, no. 7573, pp. 351–360, Oct. 2015, doi: 10.1038/nature15818.
[23] “European Medicines Agency (EMA); Committee for Advanced Therapies. Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014). 2018 Mar 22 [cited 2025 Dec 13].”.
[24] C. H. June and M. Sadelain, “Chimeric Antigen Receptor Therapy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 1, pp. 64–73, Jul. 2018, doi: 10.1056/NEJMra1706169.
[25] M. Sadelain, R. Brentjens, and I. Rivière, “The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design,” *Cancer Discov.*, vol. 3, no. 4, pp. 388–398, Apr. 2013, doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0548.
[26] M. Sadelain, I. Rivière, and S. Riddell, “Therapeutic T cell engineering,” *Nature*, vol. 545, no. 7655, pp. 423–431, May 2017, doi: 10.1038/nature22395.

[27] R. C. Sterner and R. M. Sterner, “CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies,” *Blood Cancer J.*, vol. 11, no. 4, p. 69, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
[28] “European Medicines Agency (EMA). New guidelines on good manufacturing practices for advanced therapies. 2017 Nov 24 [cited 2025 Dec 13].”.
[29] “European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (EudraLex Volume 4, Part IV). 2017 Nov 22 (operational 2018 May 22) [cited 2025 Dec 13].”.
[30] “European Commission. EudraLex – Volume 4: Public Health – medicinal products (Part IV – GMP requirements for ATMP; operational as of 22 May 2018). [cited 2025 Dec 13].”.
[31] “European Commission. Advanced therapies – GMP for ATMPs (overview page). [cited 2025 Dec 13].”.
[32] “European Medicines Agency (EMA). Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products (incl. GTMP quality/non-clinical/clinical guidance). [cited 2025 Dec 13].”.
[33] S. S. Neelapu *et al.*, “Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 26, pp. 2531–2544, Dec. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
[34] S. J. Schuster *et al.*, “Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 1, pp. 45–56, Jan. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
[35] N. C. Munshi *et al.*, “Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 8, pp. 705–716, Feb. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
[36] J. San-Miguel *et al.*, “Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 389, no. 4, pp. 335–347, Jul. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
[37] J. W. Day *et al.*, “Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 20, no. 4, pp. 284–293, Apr. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
[38] S. W. Pipe *et al.*, “Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, no. 8, pp. 706–718, Feb. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2211644.
[39] J. Mahlangu *et al.*, “Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, no. 8, pp. 694–705, Feb. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2211075.
[40] F. Fumagalli *et al.*, “Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access,” *The Lancet*,

vol. 399, no. 10322, pp. 372–383, Jan. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1.
[41] S. Russell *et al.*, "Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65 -mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 390, no. 10097, pp. 849–860, Aug. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
[42] "European Medicines Agency (EMA). Holoclar: EPAR – Product Information / Overview. EMA; 2015–2025.".
[43] J. Panés *et al.*, "Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial," *The Lancet*, vol. 388, no. 10051, pp. 1281–1290, Sep. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
[44] "European Medicines Agency (EMA). Alofisel withdrawn from the EU market. EMA; 2024 Dec 13.".
[45] "European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment [Internet]. EMA; last updated 2025 Sep 8 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/accelerated-assessment".
[46] "European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [Internet]. EMA [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation".
[47] "European Medicines Agency (EMA). PRIME – priority medicines [Internet]. EMA [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines".
[48] "European Medicines Agency (EMA). Guidance for applicants seeking access to the PRIME scheme [Internet]. EMA; 2024 Oct 3 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf".
[49] "U.S. Food and Drug Administration (FDA). Accelerated Approval Program [Internet]. FDA; 2025 Nov 24 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program".
[50] "U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Internet]. FDA; 2023 Jun 12 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review".
[51] "U.S. Food and Drug Administration (FDA). Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions – Guidance for Industry [Internet]. FDA; 2025 Sep 25 [cited 2025 Dec 14]. Available from:

https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions-0".
[52] "U.S. Food and Drug Administration (FDA). Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation [Internet]. FDA; 2025 Nov 4 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation".
[53] "Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Regenerative Medical Products [Internet]. PMDA [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0003.html".
[54] S. Noda, Y. Kobayashi, N. Okura, K. Shinohara, J. Asano, and J. Matsumoto, "Regulatory advancements in Japan's conditional and time-limited approval scheme for regenerative medical products: the first guidance on the approval scheme and the second review for full approval of the first conditional and time-limited approved cellular product, HeartSheet," *Cytotherapy*, vol. 27, no. 6, pp. 700–708, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.jcyt.2025.02.010.
[55] A. Dahiya *et al.*, "Global harmonization in advanced therapeutics: balancing innovation, safety, and access," *Pers. Med.*, vol. 22, no. 3, pp. 181–191, Jun. 2025, doi: 10.1080/17410541.2025.2494980.
[56] S. Nagai, "Flexible and Expedited Regulatory Review Processes for Innovative Medicines and Regenerative Medical Products in the US, the EU, and Japan," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 15, p. 3801, Aug. 2019, doi: 10.3390/ijms20153801.
[57] "Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) [Internet]. GOV.UK; 2025 Jan 30 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/innovative-licensing-and-access-pathway-ilap".
[58] "National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Our role in the Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) [Internet]. NICE [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.nice.org.uk/what-nice-does/life-sciences-how-to-get-your-product-to-market/our-role-in-the-innovative-licensing-and-access-pathway-ilap".
[59] "Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Early Access to Medicines Scheme – Information for Applicants [Internet]. GOV.UK; last updated 2025 Apr 1 [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams".
[60] "Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Early Access to Medicines Scheme – Overview [Internet]. GOV.UK; last updated 2025 Nov 12 [cited 2025 Dec 14]. Available from:

https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-overview".
[61] B. Jönsson, G. Hampson, J. Michaels, A. Towse, J.-M. G. Von Der Schulenburg, and O. Wong, "Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare," *Eur. J. Health Econ.*, vol. 20, no. 3, pp. 427–438, Apr. 2019, doi: 10.1007/s10198-018-1007-x.
[62] M. F. Drummond *et al.*, "Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy," *Value Health*, vol. 22, no. 6, pp. 661–668, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jval.2019.03.012.
[63] M. Drummond *et al.*, "How are health technology assessment bodies responding to the assessment challenges posed by cell and gene therapy?," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 23, no. 1, p. 484, May 2023, doi: 10.1186/s12913-023-09494-5.
[64] R. M. T. Ten Ham *et al.*, "Key Considerations in the Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products in Scotland, The Netherlands, and England," *Value Health*, vol. 25, no. 3, pp. 390–399, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jval.2021.09.012.
[65] "National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE real-world evidence framework (Corporate document ECD9). Published 23 June 2022.".
[66] A. Olry De Labry-Lima, A. Ponce-Polo, L. García-Mochón, M. Ortega-Ortega, D. Pérez-Troncoso, and D. Epstein, "Challenges for Economic Evaluations of Advanced Therapy Medicinal Products: A Systematic Review," *Value Health*, vol. 26, no. 1, pp. 138–150, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jval.2022.07.004.
[67] W. A. S. Hardy and D. A. Hughes, "Methods for Extrapolating Survival Analyses for the Economic Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Products," *Hum. Gene Ther.*, vol. 33, no. 17–18, pp. 845–856, Sep. 2022, doi: 10.1089/hum.2022.056.
[68] N. R. Latimer, "Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide," *Med. Decis. Making*, vol. 33, no. 6, pp. 743–754, Aug. 2013, doi: 10.1177/0272989X12472398.
[69] S. A. Huygens, M. M. Versteegh, S. Vegter, L. J. Schouten, and T. A. Kanters, "Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision," *PharmacoEconomics*, vol. 39, no. 4, pp. 383–397, Apr. 2021, doi: 10.1007/s40273-021-01003-y.
[70] E. Fenwick *et al.*, "Value of Information Analysis for Research Decisions—An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force," *Value Health*, vol. 23, no. 2, pp. 139–150, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.01.001.

[71] E. Gonçalves, “Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment,” *Eur. J. Health Econ.*, vol. 21, no. 3, pp. 311–320, Apr. 2020, doi: 10.1007/s10198-019-01147-x.
[72] E. Gonçalves, “CAR-T cell therapies: patient access and affordability solutions,” *Future Sci. OA*, vol. 11, no. 1, p. 2483613, Dec. 2025, doi: 10.1080/20565623.2025.2483613.
[73] S. Michelsen, S. Nachi, W. Van Dyck, S. Simoens, and I. Huys, “Barriers and Opportunities for Implementation of Outcome-Based Spread Payments for High-Cost, One-Shot Curative Therapies,” *Front. Pharmacol.*, vol. 11, p. 594446, Dec. 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.594446.
[74] M. Dabbous, L. Chachoua, A. Caban, and M. Toumi, “Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective,” *Value Health*, vol. 23, no. 4, pp. 425–433, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jval.2019.12.008.
[75] J. Jørgensen, E. Hanna, and P. Kefalas, “Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 8, no. 1, p. 1715536, Jan. 2020, doi: 10.1080/20016689.2020.1715536.
[76] C. Horrow and A. S. Kesselheim, “Confronting High Costs And Clinical Uncertainty: Innovative Payment Models For Gene Therapies: Study examines costs, clinical uncertainties, and payment models for gene therapies,” *Health Aff. (Millwood)*, vol. 42, no. 11, pp. 1532–1540, Nov. 2023, doi: 10.1377/hlthaff.2023.00527.
[77] A. Ferrario *et al.*, “The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications,” *PharmacoEconomics*, vol. 35, no. 12, pp. 1271–1285, Dec. 2017, doi: 10.1007/s40273-017-0559-4.
[78] A. M. Rotar *et al.*, “Rationalizing the introduction and use of pharmaceutical products: The role of managed entry agreements in Central and Eastern European countries,” *Health Policy*, vol. 122, no. 3, pp. 230–236, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.healthpol.2018.01.006.
[79] E. Xoxi, K. M. Facey, and A. Cicchetti, “The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy,” *Front. Pharmacol.*, vol. 12, p. 699466, Aug. 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.699466.
[80] J. Jørgensen and P. Kefalas, “Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England’s net budget impact test,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 5, no. 1, p. 1355203, 2017, doi: 10.1080/20016689.2017.1355203.
[81] F. Trotta, M. A. Guerrizio, A. Di Filippo, and A. Cangini, “Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy,” *JAMA Health Forum*, vol. 4, no. 12, p. e234611, Dec. 2023, doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.4611.

[82] C. Rémuzat, D. Urbinati, O. Mzoughi, E. El Hammi, W. Belgaied, and M. Toumi, “Overview of external reference pricing systems in Europe,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 3, no. 1, p. 27675, Jan. 2015, doi: 10.3402/jmahp.v3.27675.
[83] “Habl C, Schneider P, Németh G, Šebesta R. Euripid Guidance Document on External Reference Pricing (ERP). Final version 8.1. 2018.”.
[84] “European Commission. Commission Staff Working Document – Impact Assessment accompanying the proposal relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products and their inclusion in public health insurance systems (SWD/2012/0030). 2012.”.
[85] “NHS England. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (Cancer Drugs Fund Standard Operating Procedure). 2016.”.
[86] “NHS England. The Innovative Medicines Fund: Principles. 2022.”.
[87] “Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenchi dei farmaci che accedono ai fondi dei farmaci innovativi istituiti ai sensi della Legge di Bilancio 2017. 2017.”.
[88] L. Rachet-Jacquet, L. Toulemon, and L. Rochaix, “Hospital payment schemes and high-priced drugs: Evidence from the French Add-on List,” *Health Policy*, vol. 125, no. 7, pp. 923–929, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.healthpol.2021.04.012.
[89] B. I. Andriichuk and Z. F. Samchuk-Kolodiazhna, “Socio-legal Considerations in Advanced therapy Medicinal Product Regulation: a Review of the Evaluation Literature,” *J. Natl. Acad. Leg. Sci. Ukr.*, vol. 31, no. 2, pp. 139–153, 2024, doi: 10.31359/1993-0909-2024-31-2-139.
[90] P. Salmikangas *et al.*, “Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 871, pp. 103–130, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-18618-4_6.
[91] C. F. Rousseau, R. Mačiulaitis, D. Śladowski, and G. Narayanan, “Cell and Gene Therapies: European View on Challenges in Translation and How to Address Them,” *Front. Med.*, vol. 5, p. 158, May 2018, doi: 10.3389/fmed.2018.00158.
[92] “European Commission. Implementation of the Regulation on health technology assessment (HTAR): entered into force 11 January 2022; applies from 12 January 2025 [Internet].”.
[93] “European Commission. Joint Clinical Assessments (JCA): scope from 12 January 2025 and process start for products submitted to EMA [Internet].”.
[94] “European Commission. Joint Clinical Assessment for medicinal products – Factsheet. January 2025. (Includes staggered timeline 2025/2028/2030; ‘clinical domains only’; endorsement ≤30 days after MA; ‘due consideration’; annual uptake reporting.)”.

[95] Г. Искров and Р. Стефанов, “Регламент на ЕС за оценка на здравните технологии – близо и далече,” *Редки Болести И Лекарства Сираци*, vol. 12, no. 2, pp. 3–4, Aug. 2021, doi: 10.36865/2021.v12i2.137.
[96] “European Commission. Factsheet: Implementing the EU Health Technology Assessment Regulation. October 2023.”.
[97] “European Commission. Press release IP_25_226: EU rules apply from 12 January 2025; extension to orphan medicines in 2028; all new medicines from 2030 [Internet]. January 2025.”.
[98] M. Drummond, R. Tarricone, and A. Torbica, “European union regulation of health technology assessment: what is required for it to succeed?,” *Eur. J. Health Econ.*, vol. 23, no. 6, pp. 913–915, Aug. 2022, doi: 10.1007/s10198-022-01458-6.
[99] “European Commission. Joint Scientific Consultations (JSC): purpose and role in evidence planning for subsequent JCA [Internet].”.
[100] A. Johns, A. Andrade, S. Johal, and J. Ryan, “EU Joint Clinical Assessment: A Framework for Optimising Use with Cost-Effectiveness Decision-Making,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 13, no. 4, p. 52, Oct. 2025, doi: 10.3390/jmahp13040052.
[101] K. D’Oca, E. Darquennes, C. Garrigues, A. Draganigos, and N. Steck, “European Joint Clinical Assessment PICO Scoping Process: Analysis of Current Approaches and Recommendations,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 14, no. 1, p. 3, Mar. 2026, doi: 10.3390/jmahp14010003.
[102] P. Morgese, S. Majors, and D. Patel, “ARM’s Perspective on the First Joint Clinical Assessments for ATMPs: Challenges and Opportunities on the Path Ahead,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 13, no. 2, p. 14, Apr. 2025, doi: 10.3390/jmahp13020014.
[103] “Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD and EU countries. OECD report.”.
[104] “Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Benefit Assessment of Medicinal Products (AMNOG; §35a SGB V): process, timelines, and reimbursement price negotiation.”.
[105] “Paul-Ehrlich-Institut. Compassionate Use Programmes: competent authority and notification framework.”.
[106] “Haute Autorité de Santé (HAS). Early access to medicinal products (framework; Law No. 2020-1576; start 1 July 2021).”.
[107] “ANSM. Overseeing early access to healthcare products: AAP (HAS) and AAC (ANSM); data collection protocol.”.
[108] “Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Monitoring Registers platform (Registri farmaci sottoposti a monitoraggio): appropriateness and expenditure control.”.
[109] A. Tarantola, M. H. Otto, P. Armeni, F. Costa, F. Malandrini, and C. Jommi, “Early access programs for medicines: comparative analysis among France,

Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case," *J. Pharm. Policy Pract.*, vol. 16, no. 1, p. 67, May 2023, doi: 10.1186/s40545-023-00570-z.
[110] "INFARMA. RSA in Drugs Reimbursement System in Poland and Abroad (executive summary; legal basis and types).".
[111] E. Ornstova, M. Sebestianova, T. Mlcoch, K. Lamblova, and T. Dolezal, "Highly Innovative Drug Program in the Czech Republic: Description and Pharmacoeconomic Results—Cost-Effectiveness and Budget Impact Analyses," *Value Health Reg. Issues*, vol. 16, pp. 92–98, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.vhri.2018.08.003.
[112] "Wolf Theiss. Pricing and reimbursement of medicinal products in CEE & SEE: Romania MEA as cost-volume and cost-volume-result contracts.".
[113] Г. Искров, "Имплементиране на Регламент (ЕС) 2021/2282 за ОЗТ – нагласи и очаквания на специалистите по ОЗТ от България," *Редки Болести И Лекарства Сираци*, vol. 16, no. 3, pp. 34–40, Nov. 2025, doi: 10.36865/2025.v16i3.228.
[114] European Commission, "Horizon Europe – the EU Framework Programme for Research and Innovation," Brussels, 2021. [Online]. Available: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe
[115] J. Kim and J. Yoo, "Science and Technology Policy Research in the EU: From Framework Programme to HORIZON 2020," *Soc. Sci.*, vol. 8, no. 5, p. 153, May 2019, doi: 10.3390/socsci8050153.
[116] F. Morea, A. Soraci, and D. De Stefano, "Mapping leadership and communities in EU-funded research through network analysis," 2024, doi: 10.48550/ARXIV.2410.19556.
[117] S. Lee and J. H. Lee, "Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: With a focus on South Korea and the EU," *Front. Public Health*, vol. 11, p. 1109873, Feb. 2023, doi: 10.3389/fpubh.2023.1109873.
[118] J. Jørgensen, E. Hanna, and P. Kefalas, "Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries," *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 8, no. 1, p. 1715536, Jan. 2020, doi: 10.1080/20016689.2020.1715536.
[119] A. Muscio, A. Ciffolilli, and A. Lopolito, "Technological diversity in collaborative projects: insights into European research policy," *J. Econ. Policy Reform*, vol. 25, no. 3, pp. 322–343, Jul. 2022, doi: 10.1080/17487870.2021.1952412.
[120] V. A. Traag, L. Waltman, and N. J. Van Eck, "From Louvain to Leiden: guaranteeing well-connected communities," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, p. 5233, Mar. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-41695-z.
[121] European Commission, "GeneH – Excellence Hub for Advancing Innovation in Gene Therapy," 2025.

[122]“OECD/European Observatory. Bulgaria – Country Health Profile 2025 / Country note – висок ООР и лекарства като основен драйвър на финансово затруднение.”.
[123]“WHO European Observatory. Bulgaria: health system summary 2024 – ООР и структура на финансирането.”.
[124]“Закон за здравното осигуряване (ЗЗО). Lex.bg.”.
[125]“НСЦРЛП. Регистри – Позитивен лекарствен списък с 4 приложения (описание на Приложения 1–4).”.
[126]“Наредба № 10 от 24.03.2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от НЗОК… Министерство на здравеопазването / НЗОК (публикувани версии).”.
[127]T. Benisheva-Dimitrova, D. Sidjimova, D. Cherneva, and N. Kralimarkov, “Pricing, reimbursement, and health technology assessment of medicinal products in Bulgaria,” *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 33, no. 3, pp. 365–370, 2017, doi: 10.1017/S0266462317000551.
[128]M. Vassileva, M. Kamusheva, M. Manova, A. Savova, K. Tachkov, and G. Petrova, “Historical overview of regulatory framework development on pricing and reimbursement of medicines in Bulgaria,” *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 19, no. 6, pp. 733–742, Nov. 2019, doi: 10.1080/14737167.2019.1592680.
[129]M. Kamusheva, M. Vassileva, A. Savova, M. Manova, and G. Petrova, “An Overview of the Reimbursement Decision-Making Processes in Bulgaria As a Reference Country for the Middle-Income European Countries,” *Front. Public Health*, vol. 6, p. 61, Mar. 2018, doi: 10.3389/fpubh.2018.00061.
[130]“Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ).”.
[131]“Министерство на здравеопазването. Наредба № 9 от 01.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии.”.
[132]“Изпълнителна агенция по лекарствата (БДА). Информация за клинични изпитвания и CTIS/Регламент (ЕС) 536/2014; регистри на разрешените клинични изпитвания.”.
[133]“Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти. Електронен портал/ПЛС; информация за промяна на включен ЛП в ПЛС.”.
[134]“Национален център по обществено здраве и анализи. Годишен доклад (пример: 2019) – дейности на Комисия по ОЗТ и разгледани досиета.”.
[135]A. Nikolova and E. Grigorov, “Study of the terms for performing procedures under the HTA of a medicinal product in Bulgaria for the period 04.2016-12.2018,” *Soc. Med.*, vol. 27, no. 3, p. 42, Dec. 2020, doi: 10.14748/sm.v27i3.7573.
[136]“Министерство на здравеопазването. Наредба № 2 от 27.03.2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето (ред и условия за одобряване и заплащане).”.

[137]“НЗОК. Възможност за лечение в чужбина (информационна страница; примери за високоспециализирани терапии, вкл. CAR-T).”.
[138]S. D. Sullivan *et al.*, “Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force,” *Value Health*, vol. 17, no. 1, pp. 5–14, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291.
[139]“Министерство на здравеопазването. НАРЕДБА № 10 от 17.11.2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина”.
[140]“Годишни отчети на НЗОК - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) https://www.nhif.bg/bg/nzok/anual_report Accessed: 2025-12-21”.
[141]“Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Документи по механизма за предвидимост и устойчивост на бюджета (вкл. методики/проекти на методики за 2025 г.). София: НЗОК.”.
[142]“ИАЛ. Регистри на разрешените клинични изпитвания по години. София: ИАЛ.”.
[143]“Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП). Позитивен лекарствен списък (ПЛС) – публични регистри и приложения. София: НСЦРЛП.”.
[144]“НСЦРЛП. Процедури/информация за включване и промени на лекарствен продукт в ПЛС. София: НСЦРЛП.”.
[145]“European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT). CAT quarterly highlights. EMA website.”.
[146]“European Commission. EU HTA Regulation (EU) 2021/2282 – implementation, Joint Clinical Assessments (JCA). EC website.”.
[147]“Eurostat. Healthcare expenditure statistics. Eurostat Statistics Explained.”.
[148]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. Country Health Profile 2025: Bulgaria (State of Health in the EU). OECD/Observatory. 2025.”.
[149]“European Observatory on Health Systems and Policies; WHO Regional Office for Europe. Bulgaria: health system summary 2024. Copenhagen: WHO/Europe; 2024.”.
[150]“EUnetHTA. Methodological guidelines / Relative effectiveness assessment (REA) resources. EUnetHTA website.”.
[151]“European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT). CAT quarterly highlights and approved ATMPs – December 2025 (period covered: June–November 2025). Amsterdam: EMA; 2025 [cited 2025 Dec 21].”.

[152]“European Medicines Agency (EMA). Yescarta (axicabtagene ciloleucel): EPAR – Product Information/Indication. [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[153]“European Medicines Agency (EMA). Kymriah (tisagenlecleucel): EPAR – Product Information/Indication. [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[154]“European Medicines Agency (EMA). Aucatzyl (obecabtagene autoleucel): EPAR – Product Information/Indication. [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[155]“European Medicines Agency (EMA). Ebvallo: EPAR – Product Information/Indication (EBV+ PTLD). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[156]“European Medicines Agency (EMA). Zemcelpro (dorocubicel): EPAR – Product Information/Indication (allo-HSCT/донорен дефицит). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[157]“European Medicines Agency (EMA). Zalmoxis: EPAR – Product Information/Indication. [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[158]“European Medicines Agency (EMA). Imlygic (talimogene laherparepvec): EPAR – Product Information/Indication (melanoma). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[159]“European Medicines Agency (EMA). Casgevy: EPAR – Product Information/Indication (SCD; TDT). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[160]“European Medicines Agency (EMA). Zynteglo: EPAR – Product Information/Indication (transfusion-dependent β-thalassaemia). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[161]“European Medicines Agency (EMA). Roctavian: EPAR – Product Information/Indication (haemophilia A). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[162]“European Medicines Agency (EMA). Hemgenix: EPAR – Product Information/Indication (haemophilia B). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[163]“European Medicines Agency (EMA). Beqvez: EPAR – Product Information/Indication (haemophilia B). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[164]“European Medicines Agency (EMA). Zolgensma: EPAR – Product Information/Indication (spinal muscular atrophy). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[165]“European Medicines Agency (EMA). Libmeldy: EPAR – Product Information/Indication (metachromatic leukodystrophy). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.

[166]“European Medicines Agency (EMA). Skysona: EPAR – Product Information/Indication (cerebral adrenoleukodystrophy). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[167]“European Medicines Agency (EMA). Upstaza: EPAR – Product Information/Indication (AADC deficiency). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[168]“European Medicines Agency (EMA). Spherox: EPAR – Product Information/Indication (knee cartilage defects). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[169]“European Medicines Agency (EMA). Holoclar: EPAR – Product Information/Indication (limbal stem cell deficiency after ocular burns). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[170]“European Medicines Agency (EMA). Vyjuvek: EPAR – Product Information/Indication (dystrophic epidermolysis bullosa wounds). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[171]“European Medicines Agency (EMA). Alofisel: EPAR – Product Information/Indication (complex perianal fistulas in Crohn’s disease). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[172]“European Medicines Agency (EMA). Strimvelis: EPAR – Product Information/Indication (ADA-SCID). [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2025 Dec 21].”.
[173]“Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward,” OECD Health Working Papers 115, Dec. 2019. doi: 10.1787/6e5e4c0f-en.
[174]“European Medicines Agency. Real-world evidence (incl. DARWIN EU).”.
[175]“НСЦРЛП. Проследяване на ефекта от терапията – публична информация и ръководство/процедури.”.
[176]“Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (приета с ПМС № 97/19.04.2013 г.; обн. ДВ, бр. 40/30.04.2013 г.).”.
[177]“Национална здравноосигурителна каса. „За притежателите на разрешения за употреба за лекарствени продукти (ПРУ)“ – секция с документи по договаряне на отстъпки и механизма за предвидимост/устойчивост (вкл. проекти и окончателни актове).”.
[178]“Национална здравноосигурителна каса. Решение № РД-НС-04-33 от 24.04.2025 г. за приемане на: (1) Механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК за 2025 г. за лекарствените продукти; (2) Методика за прилагане на Механизма за 2025 г.”.
[179]“Държавен вестник. „Условия и ред за сключване на индивидуални договори за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 1 от ЗЛПХМ…“ (обн., ДВ, бр. 109/28.12.2024 г.).”.
[180]“НСЦРЛП. Ръководство за проследяване ефекта от терапията.”.

[181]“ационален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА). Регистър на експертните центрове по редки заболявания [Интернет]. София: НЦОЗА.”.
[182]“Национална здравноинформационна система (НЗИС). Национална здравноинформационна система – информация за платформата и стандартизация на данните [Интернет]. България: НЗИС.”.
[183]“Newton M, Stoddart K, Travaglio M, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024 Survey. Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)/IQVIA; 2025 May. 70 p.”.
[184]“Charles River Associates; European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). European Access Hurdles Portal: Results from the third year of data collection. Brussels: EFPIA; 2025 May. 36 p.”.
[185]Z. Čechová, J. Kubátová, A. Bártová, J. Jamárik, and J. Samek, “Beyond Reimbursement Status: Availability of Advanced Therapy Medicinal Products Across the European Union,” *Ther. Innov. Regul. Sci.*, vol. 59, no. 4, pp. 728–736, Jul. 2025, doi: 10.1007/s43441-025-00769-z.
[186]“Cullen K, Owens-Smith I. The Cost of Innovation: Evaluating the Evolution of Willingness-to-Pay for CAR-T Therapies in Germany. Value Health. 2024 Dec;27(12 Suppl 2):S427. doi:10.1016/j.jval.2024.10.2187. (Conference abstract/Poster code HTA362; ISPOR Europe 2024, Barcelona, Spain). Poster PDF [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 25].”.
[187]F. W. Thielen, R. J. S. D. Heine, S. V. D. Berg, R. M. T. T. Ham, and C. A. U. Groot, “Towards sustainability and affordability of expensive cell and gene therapies? Applying a cost-based pricing model to estimate prices for Libmeldy and Zolgensma,” *Cytotherapy*, vol. 24, no. 12, pp. 1245–1258, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.jcyt.2022.09.002.
[188]“Minev M. National Health Insurance Fund budget grows by 16% in 2025 [Internet]. Health Systems and Policy Monitor (HSPM), European Observatory on Health Systems and Policies; 2025 Mar 31 [cited 2025 Dec 25].”.
[189]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU: Country Health Profile 2025: Italy [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 25].”.
[190]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU: Country Health Profile 2025: Romania [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 25].”.
[191]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU: Country Health Profile 2025: Poland [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 25].”.
[192]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU: Country Health Profile 2025: Czechia [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 25].”.

[193]“OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU: Country Health Profile 2025: France [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 25].”.
[194]S. S. Neelapu *et al.*, “5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1),” *Blood*, p. blood.2022018893, Feb. 2023, doi: 10.1182/blood.2022018893.
[195]H. Tilly *et al.*, “Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 26, pp. v116–v125, Sep. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv304.
[196]“World Bank. България | Data [Internet]. Washington (DC): World Bank; 2025.”.
[197]M. Crump *et al.*, “Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study,” *Blood*, vol. 130, no. 16, pp. 1800–1808, Oct. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
[198]M. Á. Canales Albendea *et al.*, “Comparative analysis of CAR T-cell therapy access for DLBCL patients: associated challenges and solutions in the four largest EU countries,” *Front. Med.*, vol. 10, p. 1128295, 2023, doi: 10.3389/fmed.2023.1128295.
[199]R. Heine *et al.*, “Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future,” *HemaSphere*, vol. 5, no. 2, p. e524, Feb. 2021, doi: 10.1097/HS9.0000000000000524.
[200]“Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation: Nutzenbewertung Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) (Neubewertung nach Fristablauf: DLBCL/HGBL, Zweitlinie). Beschluss vom 19. Dezember 2024 [Internet]. Berlin: G-BA; 2024.”.
[201]M. C. Cavallo *et al.*, “Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study,” *BMC Health Serv. Res.*, vol. 24, no. 1, p. 121, Jan. 2024, doi: 10.1186/s12913-023-10443-5.