



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2024 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Модели за реимбурсиране на генните терапии

Юлияна Маринова¹, Елеонора Христова–Атанасова^{1,2}

¹Катедра по Социална медицина и обществено здраве,
Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив
²Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Въпросът относно начините на реимбурсиране на скъпоструващите еднократни генни терапии винаги ще бъде предизвикателство за навременния пациентски достъп. Генните терапии, поради спецификата на тяхното разработване, производство, лечебен механизъм и терапевтични ползи, се различават значително от останалите конвенционални фармацевтични продукти. Обвързването на заплащането на лекарствени продукти за модерна терапия (ЛПМТ) с най-важните и непредвидими техни променливи – клиничната ефективност и нейната устойчивост във времето, са най-често използваните методи за справяне с несигурността. Отложените плащания обаче създават сериозни предпоставки за натоварване на бъдещите здравни разходи и постепенно обезценяване на здравните услуги. Неясните или неподходящо определени клинични ползи или обвързаните с тях измерими показатели могат да доведат до пазарни провали на ЛПМТ поради неразпознатата лечебна ефективност.

До момента няма универсален начин за реимбурсиране на ЛПМТ и финансирането се определя индивидуално в зависимост от здравните платци, здравната система и бюджет на конкретната държава, заедно с готовността и желанието на производителите за компромиси по отношение на бързата възвращаемост на инвестициите им. Целта на настоящия обзор е да представи възможните иновативни модели за заплащане с публични средства на генни терапии.

Ключови думи: генни терапии, лекарствени продукти за модерна терапия, реимбурсиране

Reimbursement models for gene therapies

Yuliyana Marinova¹, Eleonora Hristova–Atanasova^{1,2}

¹Department of Social Medicine and Public Health,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
²Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

The challenge of reimbursing expensive one-time gene therapies will always pose an obstacle to rapid patient access. Gene therapies differ significantly from conventional pharmaceutical products in terms of development, manufacturing, mechanism of action, and therapeutic benefits. The most used approaches to address uncertainty involve linking the payment of advanced therapy medicinal products (ATMPs) to their most critical and unpredictable aspects, such as clinical effectiveness and long-term effect duration. However, deferred payments create critical conditions for future healthcare costs to rise and healthcare services to gradually depreciate. Uncertain or poorly defined clinical outcomes or associated metrics may result in market failures for ATMPs due to undetected therapeutic efficacy.

To date, there is no one-size-fits-all method for reimbursing ATMPs, and funding is determined individually based on the health payers, health system, and budget of the respective country, as well as the manufacturers' willingness to compromise on a quick return on investment. The aim of this review is to highlight potential innovative methods for public funding of gene therapies.

Keywords: gene therapies, advanced therapy medicinal products, reimbursement

Кореспонденция:

Юлияна Маринова
e-mail: yuliyana.marinova@mu-plovdiv.bg

Correspondence:

Ms. Yuliyana Marinova
e-mail: yuliyana.marinova@mu-plovdiv.bg

Въведение

Генните терапии, поради спецификата на тяхното разработване, производство, лечебен механизъм и терапевтични ползи, се различават значително от останалите конвенционални фармацевтични продукти [1]. Производителите на генни терапии намират техните безпрецедентни цени за оправдани именно поради високите развойни, производствени и логистични разходи [2]. Продуктите често са персонализирани за определен пациент, което ги прави непримени за други хора и следователно води до невъзможност за стандартизирано и многобройно производство на лечебните средства. Предвид състава си от живи човешки клетки или модифицирани терапевтични вируси, всички лекарствени продукти за модерна терапия (ЛПМТ) имат специален режим на съхранение в рамките на едва няколко часа след подготвянето им за употреба [3]. Регулаторите, от друга страна, каквито са Европейската лекарствена агенция (EMA), Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA), националните лекарствени и ОЗТ агенции, оценяват иновативните лекарствени продукти спрямо критериите за клинична ефективност и безопасност, съблюдавайки допълнителните клинични и икономически ползи от употребата на даден лекарствен продукт [4].

Въпреки институционалните усилия за поощряване на иновациите и постигане на равен пациентски достъп до такива продукти, проблемът с техните цени винаги ще бъде основна пречка за ранно достъпяне на терапиите до нуждаещите се пациенти. Регулаторите трябва да оправдаят високия преразход в едно перо на здравеопазването, защото той неминуемо води до сериозен дефицит в друго финансово перо. Разходите за здравеопазване са едни от най-големите дялове в гържавните бюджети и тяхното значително повишаване ще има отзвук във всички сфери на икономиката и гържавния бюджет [5]. Цените на генните терапии, многократно надвишаващи поддържащите лечения за хроничните или острите заболявания на годишна база, затрудняват допълнително решението за гържавното или общественото им финансиране. Опасенията, от една страна, че финансирането им ще доведе до бъдеща инфлация на здравните услуги, дефицити и неустойчивост на здравните бюджети в продължение на години и респективно следващите поколения, както и отказът от финансиране и отхвърлянето на иновациите, от друга страна, което може да резултира в намаляване на разработването на нови лечения на тежки или нелечими заболявания от фармацевтичните компании, са само част от различните гледни точки, свързани с реимбурсирането на генните терапии [6].

Въпреки това има гържави, успели да постигнат равновесие с производителите на иновативните лечения и

да договорят подходящи цени и методи на реимбурсиране. Повечето преговори и споразумения с производителите се водят в посока на постигане на баланс между разходите за леченията, клиничните им ползи и устойчивостта на терапевтичните ефекти. В този аспект има няколко нови модели на реимбурсиране, които се споменават в литературата, част от които се прилагат и на практика в САЩ и ЕС [7].

Целта на настоящия обзор е да представи възможните иновативни модели за заплащане с публични средства на генни терапии.

Материал и методи

Осъществен е преглед и анализ на рецензирани научни статии, публикувани след 2013 г. в базите данни PubMed и Google Scholar. За целите на този преглед е използвана информация, свързана с публично финансиране и/или реимбурсиране на генни терапии. Използвани са следните ключови думи и комбинации за търсене на английски език: генни терапии, лекарствени продукти за модерна терапия, ЛПМТ, реимбурсиране, заплащане, публични средства. Допълнително са прегледани библиографиите на всички значими публикации по темата.

Резултати и дискусия

Основни видове модели за реимбурсиране на генните терапии

За да се предвиждат и управляват високите разходи за скъпоструващите терапии, платците обикновено договарят споразумения за управлявано първоначално навлизане на продуктите на пазара. Има няколко вида такива споразумения, в зависимост от ограничените им фактори:

- Споразумения, основани на таванни цени/отстъпки – състоят се от договорирани предварително цени или ценови отстъпки на база количеството от лекарствени продукти. Те биха могли да бъдат чрез стандартни отстъпки на лечение за пациент или брой безплатни лечения на определен обем продажби. Друг вариант е споразумение за крайния обем на закупуваните лекарствени продукти на конкретна цена. Този тип споразумение за навлизане на пазара е полезен по отношение на предвидимостта на икономическите разходи от леченията, но ощетява производителите и води до намаляване на възвращаемостта на иновациите. Въпреки, че е икономически обоснован метод, споразуменията базирани на цената със сигурност не стимулират достатъчно разработването на високоспециализирани терапии от фармацевтичните компании и има риск от отпадане от пазара на продуктите от страна на производителите [8];

- Споразумения, основани на пациентския обем – основават се на ограничаване на пациентите, подходящи за терапията, до групи с конкретни и разпознаваеми диагностични параметри и прагове на нормите за разход и ефективност на лечението на пациент, така, че крайният икономически разход да бъде прогнозиран. Чрез контролирания пациентски достъп се събират необходимите доказателства относно ефикасността и безопасността на продуктите едновременно с натрупване на необходими данни за икономическите разходи и ползи от лечението. В случай на благоприятно съотношение между разходите и ефективността, презумпцията е постепенно разширяване на пациентския достъп до лечението. Споразуменията, основани на пациентския обем, са по-удачен вариант от тези, основани на цената, тъй като поощряват разработването на високоефективни и безопасни продукти, въпреки че забавят бързата възвращаемост на производителите поради ограничаване достъп до терапията [9];
- Споразумения, основани на ефективността на продуктите – често се срещат и като споразумения за споделяне на риска и са общо название за споразумения между производителите на ЛПМТ и платците в здравеопазването, чрез които последните обвързват „заплащането за постигнат терапевтичен ефект/клиничен показател“. По този начин тежестта на високите цени на клетъчните и генни терапии се разпределя на определени вноски, зависими от постигане на определени терапевтични критерии от лекуваните пациенти. Така рискът от неуспешно лечение се разпределя по равно между производителя и платците, като намаляването на първоначалната стойност на лечението улеснява достъпа на по-голям брой пациенти, без да увеличава бюджетните разходи твърде много [10]. От страна на производителите този тип споразумения също са предпочитан компромис – въпреки, че плащанията се извършват в продължителни периоди, пациентският достъп не е стриктно ограничен и това позволява по-голяма възвращаемост на инвестициите, както и събиране на доказателства за ефективност [11-12]. В световен мащаб споразуменията за споделяне на риска са най-разпространеният метод на договаряне на условия за финансиране за ЛПМТ и поради това съществуват различни варианти според допълнителните условия – гаранция за връщане на заплащането (при неуспех на лечението, наличие на рецидив при онкологичните заболявания и др.), условно продължаване на лечението (продължаване на заплащането единствено за отговарящите на

лечението пациенти) или за заплащане, свързано с доказаните терапевтични резултати. Пример за заплащане, обвързано с клиничната полза, е заплащането на определена процентна стойност от лечението за всяка година, в която лекуваният пациент не е болен от конкретно заболяване, свързано с терапията. Методът е особено приложим за хематологичните заболявания, третирани от CAR-T терапията, при които реалната полза възлиза не само на излекуването на пациента от конкретното заболяване, но се реализира в годините след това, в които той няма рецидиви след приложението [13]. Заплащането се отлага към първата година след приложението на терапията, което намалява тежестите на брутните разходи, като от друга страна годишните вноски намаляват несигурността по отношение на заплащане за неефективни лечения.

Иновативни подходи за реимбурсиране на генните терапии

Анютетни вноски

Анютетните вноски представляват договорено реимбурсиране, при което заплащането на лечебните продукти не се извършва еднократно, а на годишни вноски, определени за всеки пациент при достигане или поддържане на определен клиничен резултат (например време без развитие на болестта или рецидиви). По вид това е споразумение за споделяне на риска, което прехвърля част от несигурността по отношение на пациентски отговор на производителите и го обвързва пряко с дългосрочните ефекти, които клетъчните и генните терапии имат потенциал да реализират. Заплащането се преустановява при настъпване на нежелано събитие, свързано с терапията, или при възобновяване на заболяването на пациентите в рамките на определен времеви диапазон (например 10 години). Въпреки че посоченият реимбурсен модел намалява първоначалната тежест на разходите, разпределяйки ги в по-голям период от време, продължителните плащания ще натоварват здравните бюджети за много по-дълго време, което, от своя страна, ще доведе до продължителен недостиг от страна за платците и постепенна инфлация на здравните разходи [7]. От особено значение за ефективността на споразумението е и качествено дефиниране на позитивните клинични резултати, водещи до заплащането на лечението. Това предполага и екстензивни предварителни проучвания на сурогатните и крайни точки на конкретните заболявания, както и клиничните показатели, предиктивни за тяхното достигане, и не на последно място множество преговори с производителите до постигането на консенсус по отношение на условията за реимбурсиране [14].

Презастраховане и обединяване на застрахователния риск

Презастраховането представлява икономически метод, чрез който здравните осигурители, застрахователи и платци закупуват допълнително застраховане под формата на полици в случай на настъпване на високи неочаквани разходи за застрахованите или осигурени лица. Друг подобен финансов способ за посрещане на високите разходи за ЛПМТ са различните програми за управление на риска на платците, които по същество представляват преразпределение на средствата от всички платци в общ фонд, от който да се финансират онези осигурени лица, които имат високи осигурителни разходи към момента. По този начин платците имат по-висока финансова стабилност и се ограничава риска от дискриминация на осигуряваните лица по отношение на здравния им статус от платците. Презастраховането и общото фондово разпределение са подходящи най-вече за здравни системи с множество платци [7].

Кредитен модел

Реимбурсиране чрез кредитни или фондови институции е друг вариант за облекчаване на бюджетната тежест. Този метод е изцяло финансов и не касае възможните резултати от лечението. При държавно или банково кредитиране и предвид целесъобразността на средствата, очаквано условията на кредитиране трябва да бъдат облекчени по отношение на лихвени проценти, такси за обслужване и други. Предимството на този метод на реимбурсиране на генни терапии се състои в отложеното плащане – равномерни сравнително ниски бюджетни вноски в сравнение с пълното плащане преди лечението [15]. Както и при другите видове отложени плащания обаче, съществува риск фармацевтичните компании да очакват по-бърза печалба и възвращаемост. Също така продължителните регулярни плащания за еднократни минали лечения със сигурност ще имат отражение в здравните бюджети за периода на целия кредит и ще отнемат от бюджетите за по-дълъг период от време [16].

HealthCoin

Healthcoin, както предполага името, представлява обменна валута, монетаризираща инкременталните (нетни) ползи от приложена терапия. Тествана теоретично през 2016 г. в САЩ, целта на Healthcoin е обединяването на всички страни в американската здравна система – множеството частни и обществени осигурители, лечебни заведения и пациенти, в обща система, която да проследява измененията в показателите на пациенти с диабет. Системата отчита промените в различни клинични стойности, като положителните такива се отчитат с получаване на Healthcoin от пациентите. Самата валута е обменяема в долари, може да бъде търгувана между различните осигурители и дава

различни преференции на пациентите, например намаляване на данъчни и осигурителни вноски, на цените за здравни услуги и други [17-18]. Въпреки, че първоначалната идея на Healthcoin е превенция и управление на хроничното заболяване чрез засилване на информираността и инициативата на пациентите към подобряване на състоянието им с подобри ежедневни избори, системата отчита нетните ползи от подобреното здраве по иновативен начин, който би могъл да бъде приложен и за други лечения с многогодишен ефект, каквито са генните и клетъчни терапии. Healthcoin може да се използва като начин за съфинансиране от държавни към частни осигурители в държави със системи с многобройни платци, като намалява риска от дискриминация на осигурителите спрямо пациентите, подлежащи на скъпи лечения. Здравната валута, използвана за лечение със скъпи еднотозови лечебни терапии с дългосрочна ефективност, би могла да илюстрира всички добавени медицински и икономически стойности от лечението на пациентите, като особено очевидна е финансовата печалба за частните осигурители при финансиране на лечения за по-младите и работоспособни пациенти [17].

Заклучение

Въпросът относно начините на реимбурсиране на скъпоструващите еднократни генни терапии винаги ще бъде предизвикателство за бързия пациентски достъп. Бюджетната тежест на ЛПМТ е несравнима с познатите стандартни лечения и поддържащи грижи. Платците и производителите се надпреварват за най-добрите финансови условия под натиска на пациентски организации и обществени нагласи за равен достъп на всички заинтересовани до обещаващите терапии за тежки нелечими заболявания. Различните методите на финансиране, изброени по-горе, са пряк резултат от усилията на платците за баланс между високата цена и успешното и качествено лечение на пациентите.

Обвързването на заплащането на ЛПМТ с най-важните и непредвидими техни променливи – клиничната ефективност и нейната устойчивост във времето, са най-често използваните методи за справяне с несигурността. Отложените плащания обаче създават сериозни предпоставки за натоварване на бъдещите здравни разходи и постепенно обезценяване на здравните услуги. Неясните или неподходящо определени клинични ползи или обвързаните с тях измерими показатели могат да доведат до пазарни провали на ЛПМТ поради неразпозната лечебна ефективност. До момента няма универсален начин за реимбурсиране на ЛПМТ и финансирането се определя индивидуално в зависимост от здравните платци, здравната система и бюджет на конкретната държава, заедно с готовността и желанието на производителите за

компромиси по отношение на бързата възвращаемост на инвестициите им.

Библиография

1. Wirth T, Parker N, Yiä-Herttua S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162–9.
2. Ten Ham RMT, Nievaart JC, Hoekman J, et al. Estimation of manufacturing development costs of cell-based therapies: a feasibility study. *Cytotherapy*. 2021;23(8):730–9.
3. Elverum K, Whitman M. Delivering cellular and gene therapies to patients: solutions for realizing the potential of the next generation of medicine. *Gene Ther*. 2020;27(12):537–44.
4. Beswick L. The health economics of cell and gene therapies. *Handb Clin Neurol*. 2024;205:155–67.
5. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *Eur J Health Econ*. 2020;21(9):1421–37.
6. Abou-El-Enein M, Elsanhoury A, Reinke P. Overcoming challenges facing advanced therapies in the EU market. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):293–7.
7. Hanna E, Toumi M, Dussart C, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy*. 2018;122(3):217–29.
8. Vreman RA, Broekhoff TF, Leufkens HG, et al. Application of managed entry agreements for innovative therapies in different settings and combinations: A feasibility analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8309.
9. Jørgensen J, Kefalas P. The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. *Regen Med*. 2021;16(4):405–22.
10. Edlin R, Hall P, Wallner K, et al. Sharing risk between payer and provider by leasing health technologies: an affordable and effective reimbursement strategy for innovative technologies? *Value Health*. 2014;17(4):438–44.
11. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD); 2019.
12. Gonçalves E. PP14 value-based pricing for advanced therapy medicinal products: Emerging affordability solutions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(S1):S44–S44.
13. Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Ponce-Polo A, et al. Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health Policy*. 2022;126(12):1248–55.
14. Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England’s net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1355203.
15. Montazerhodjat V, Weinstock DM, Lo AW. Buying cures versus renting health: Financing health care with consumer loans. *Sci Transl Med*. 2016;8(327):327ps6.
16. Yeung K, Suh K, Basu A, et al. Paying for Cures: How Can We Afford It? Managed Care Pharmacy stakeholder perceptions of policy options to address affordability of prescription drugs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(10):1084–90.
17. Basu A, Subedi P, Kamal-Bahl S. Financing a cure for diabetes in a multipayer environment. *Value Health*. 2016;19(6):861–8.
18. Hanna E, Remuzat C, Auquier P, et al. Could Healthcoin Be A Revolution In Healthcare? *Value Health*. 2017;20(9):A672.