



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2019 г.

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

РЕДАКЦИОННА СТАТИЯ

2020 – годината на генните терапии?

Георги Искров^{1,2}, Румен Стефанов^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

² Институт по редки болести, Пловдив

Изминалата 2018 година може да се нарече **своеобразен регулаторен пробив на генните терапии**. Три такива иновативни лекарствени терапии бяха одобрени за пазарна употреба от Европейската лекарствена агенция (EMA). Настоящата 2019 година също се очертава интересна. През м. май 2019 г. Агенцията за контрол на храните и лекарствата в САЩ (FDA) официално одобри *onasemnogene apearvovес-xioi* за лечение на спинална мускулна атрофия или най-скъпото лекарство на света, както реагираха световните медии [1]. Въпреки възникналите след това въпроси относно предгоставените предклинични данни [2], очакванията са EMA да одобри този лекарствен продукт до края на първото тримесечие на 2020 г. Броят на този тип разрешения за пазарна употреба може да изглежда незначителен, но налице е трайна тенденция за навлизане на генните здравни технологии в клиничната практика. Мнозина гледат на генните терапии като на иновацията, която **ще промени коренно терапевтичната парадигма** за редица нелечими досега състояния и изобщо медицината като цяло.

Възлаганите огромни надежди идват на фона на **предишни пазарни неуспехи в тази област** [3]. Последните от своя страна правят **здравните регулатори и платци по-критични към генните терапии**. Липсата на проспективен клиничен опит и натрупани доказателства в реалната практика за ефективност и безопасност, съчетани с огромната цена, правят тези лекарствени продукти изключително комплексни и трудни за оценка и вземане на решение за заплащане. От една страна са очакванията на пациентите и неотговорените здравни потребности, от друга са бюджетните ограничения и несигурността какво реално ще се реимбурсира и каква ще бъде ползата в крайна сметка. Обществото гледа на генните терапии като на шанс за пълно излекуване, но налични данни от проследяване на такъв ефект засега няма. Няма и да има скоро. Но моделът на заплащане, който ще бъде установен при генните терапии, може би **ще преопределит бъдещето на медицината и здравеопазването в дългосрочен план** [4].

У нас регулаторен опит с генните терапии по отношение на ценообразуване и заплащане с публични средства все още липсва. Такъв обаче определено предстои. Затова **практиката от Националния институт за усъвършенстване**

на здравните грижи (NICE) и други експертни организации може да даде важни насоки за българските специалистите. В началото на м. септември 2019 г. **NICE прие препоръка за заплащане на *voretigene peparvovес*** за вродена ретинопатия [5]. Това е втората изобщо генна терапия, одобрена за реимбурсиране от Националната здравна служба на Англия (NHS). *Voretigene peparvovес* е предназначен за деца и възрастни, които все още имат достатъчно функциониращи клетки в ретината и болестта е причинена от мутации в RPE65 гена. В обосновката на решението си, NICE отбелязва прогресивно нарастващата клинична тежест на заболяването и липсата на ефективни терапевтични алтернативи за тези болни. **Специално внимание е обърнато на социално-икономическата тежест** върху пациентите, техните близки и семейства [5]. В този контекст, *voretigene peparvovес* се явява първа възможност за лечение на тежко заболяване с неблагоприятна прогноза.

Това, което прави сериозно впечатление на регулаторите и платците както във Великобритания, така и в САЩ, е **ранният диалог**, иницииран от компанията-притежател на разрешението за употреба на *voretigene peparvovес* [6]. Ранен диалог не означава само и единствено консултация с регулаторните органи. Тази дейност протича в няколко паралелни направления. В случая с посочената за пример генна терапия е използвана голяма по обем обратна връзка от пациенти и техни близки с цел разработка и валидиране на сурогатни точки за оценка на ефикасност и терапевтична ефективност, включително докладвани резултати от пациенти. Идентифицирана е здравна инфраструктура – клинични специалисти и лечебни заведения с опит в тази патология. Това включва също определяне път на пациента, потенциални трудности при скрининг и поставяне на диагноза, информираност и подготовка на съответните специалисти. Всичката тази огромна по обем работа не само улеснява последващия процес на одобрение, оценка и вземане на решение за заплащане, но и **създава предпоставки за адекватен достъп на пациентите след това с възможност за дългосрочно проследяване и събиране на нови доказателства**.

Не трябва да бъде пропуснат и моментът с **договаряне на механизъм** за достъп до тези терапии. В своята препоръка за *voretigene peparvovес* NICE изрично отбелязва, че това решение е взето след постигнато споразумение за конфиденциална отстъпка в заплащаната цена. При официален терапевтичен разход на пациент във Великобритания от £ 613 410 и очаквана пациентска популация от 86 души, това прави близо £ 53 млн общи разходи за прилагане на терапията [5]. От 2017 г. NICE прилага т.нар. стрес тест за бюджетното въздействие на нови терапии. Този тест оценява финансовото въздействие на здравната технология през

първите 3 години от нейното използване в NHS. Ако бюджетното въздействие надхвърля £ 20 млн през която и да е от тези три години, NHS следва да предприеме преговори с компанията за конфиденциална отстъпка [7]. По този начин косвено може да се заключи, че **договорената отстъпка при *voretigene perarvovesc* е значителна и многократно надвишава задължителните минимални 10% у нас**. Предстоящият казус с *onasemnogene aberarvovesc-xioi* ще бъде още по-интересен, тъй като в този случай има налична скъпоструваща алтернатива – *nusinersen*. Това ще бъде и **първи случай на директна ценова конкуренция** между две иновативни здравни технологии. Последно, но не по важност – специалистите очакват разработването на т.нар. **модели за заплащане на Вноски**. Разходът за генните терапии най-вероятно ще бъде заплащан разсрочено във времето с цел обвързване спрямо размера и продължителността на терапевтичния отговор.

Генните терапии са все по-близо и по-близо. Много въпроси относно тяхната дългосрочна ефективност, безопасност и цена остават в пълна сила. Регулаторният модел, който ще бъде възприет за оценка и заплащане на тези здравни технологии, до голяма степен ще даде отговор дали генните терапии ще успеят да изпълнят очакванията на милиони пациенти и техните семейства.

Библиография

1. Food and Drug Administration. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease> [last accessed on October 6, 2019]
2. Food and Drug Administration. Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy> [last accessed on October 6, 2019]
3. Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Regulatory and Scientific Advancements in Gene Therapy: State-of-the-Art of Clinical Applications and of the Supporting European Regulatory Framework. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 26;4:182.
4. Iskrov G, Vasilev V, Stefanov R. What could gene therapies learn from orphan drugs' post-regulatory approval access in the EU?, *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2019; 7:9, 407-414.
5. National Institute for Health and Care Excellence. NICE recommends novel gene therapy treatment for rare inherited eye disorder <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-novel-gene-therapy-treatment-for-rare-inherited-eye-disorder> [last accessed on October 6, 2019]
6. Pearson S. Early Experience with Health Technology Assessment of Gene Therapies in the United States: Pricing and Paying for Cures. <https://www.ohe.org/publications/early-experience-health-technology-assessment-gene-therapies-united-states-pricing-and> [last accessed on October 6, 2019]
7. National Institute for Health and Care Excellence. Budget impact test <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test> [last accessed on October 6, 2019]