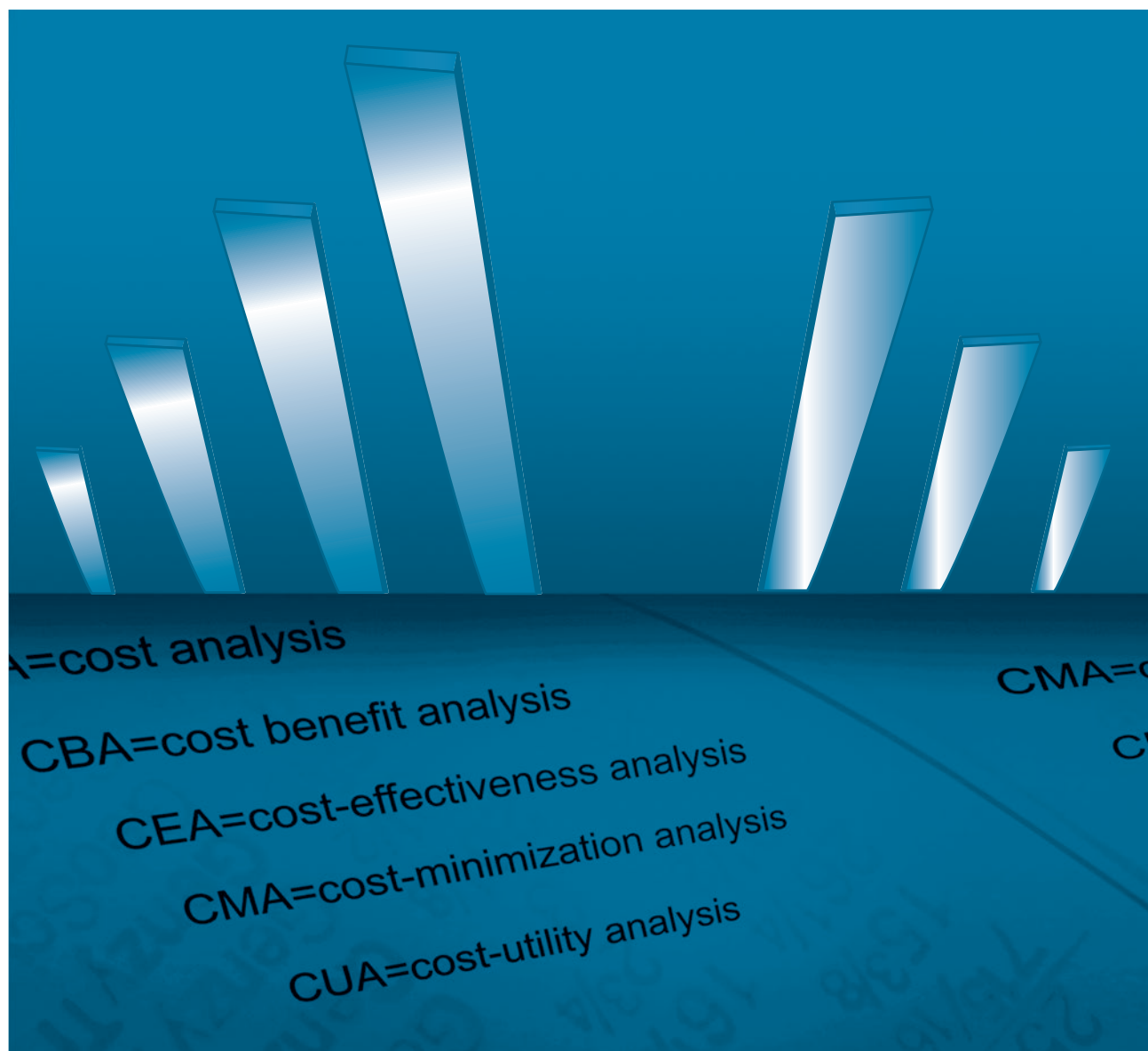


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2020 Vol. 13 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Доступность генной терапии *in vivo*. Проблемы и решения
- Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения
- Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе?

№2

Том 13

2020

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.040>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Доступность генной терапии *in vivo* проблемы и решения

Омельяновский В. В.^{1,2,3}, Мусина Н. З.^{1,4,5}, Лемешко В. А.^{1,2,6},
Антонов А. А.¹, Горкавенко Ф. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург 197376, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

Для контактов: Лемешко Валерия Александровна, e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Проведение обзора зарубежных подходов к оценке и финансированию препаратов генной терапии *in vivo*.

Материалы и методы. На первом этапе выполнен систематический поиск публикаций клинично-экономических исследований (КЭИ) препаратов генной терапии *in vivo*, зарегистрированных в настоящее время на международном рынке, а также на основании установленных критериев проведен анализ методологии выполнения найденных КЭИ. На втором и третьем этапах был проведен поиск информации о подходах и результатах оценки препаратов генной терапии *in vivo* зарубежными агентствами по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), а также об используемых зарубежными странами подходах к финансированию дорогостоящих медицинских технологий.

Результаты. Всего было выявлено четыре препарата генной терапии *in vivo*, к настоящему времени получивших доступ на рынки зарубежных стран: талимоген лагерпарепвек (Имлиджик), воретиген непарвовек (Лукстурна), онасемноген абепарвовек (Золгенсма) и алипоген типарвовек (Глибера). Анализ методологии проведения КЭИ генных препаратов *in vivo* не выявил общих методологических особенностей. Анализ способов принятия решений о возмещении стоимости препаратов в четырех европейских странах показал, что специальные процедуры, предназначенные для генных препаратов, отсутствуют, однако в большинстве стран есть механизмы принятия решений о возмещении орфанных препаратов, при этом большинство из вышеуказанных генных препаратов *in vivo* являются орфанными. Выявлено три наиболее перспективных способа оплаты генной терапии *in vivo*: рассрочка платежа, соглашение о разделении рисков и их комбинация. Однако в настоящее время в России ни один из данных инструментов не применяется ввиду отсутствия нормативно-правовой базы.

Заключение. Дизайн и методологические особенности КЭИ ЛП генной терапии *in vivo* сходны с таковыми для орфанных ЛП (в некоторых странах – отдельная, более гибкая процедура). В РФ в настоящее время отсутствует отдельная процедура ОТЗ для орфанных ЛП, что может внести трудности в процесс принятия решений об их возмещении. Кроме того, актуальным для РФ является вопрос внедрения инновационных моделей лекарственного обеспечения (риск-шеринг, рассрочка платежей), что также могло бы оптимизировать влияние дорогостоящих технологий на бюджет системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Генная терапия *in vivo*, талимоген лагерпарепвек, воретиген непарвовек, онасемноген абепарвовек, алипоген типарвовек, клинично-экономическое исследование, возмещение стоимости препарата, методы оплаты.

Статья поступила: 21.04.2020 г.; в доработанном виде: 15.06.2020 г.; принята к печати: 17.06.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи – Омеляновский В. В., Мусина Н. З.

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование рукописи – Лемешко В. А.

Сбор и обработка материала, написание текста, редактирование рукописи – Антонов А. А.

Сбор и обработка материала, написание текста – Горкавенко Ф. В.

Для цитирования

Омеляновский В. В., Мусина Н. З., Лемешко В. А., Антонов А. А., Горкавенко Ф. В. Доступность генной терапии *in vivo*. Проблемы и решения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 170–182. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.040>.

Affordability of *in vivo* gene therapy. Problems and potential solutions

Omelyanovskiy V. V.^{1,2,3}, Musina N. Z.^{1,4,5}, Lemeshko V. A.^{1,2,6}, Antonov A. A.¹, Gorkavenko F. V.¹

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (10-5 Khokhlovsky per., Moscow 109028, Russia)

² Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation (3-2 Nastasyinsky per., Moscow 127006, Russia)

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow (2-1 Barrikadnaya str., Moscow 123995, Russia)

⁴ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (14 let. A Prof. Popov str., Saint Petersburg 197376, Russian Federation)

⁵ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (82 Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia)

⁶ Institute of Pharmacy and Translational Medicine, Sechenov University (8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia)

Corresponding author: Valeriya A. Lemeshko, e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

SUMMARY

Aim. To review foreign approaches to the evaluation and financing of *in vivo* gene therapy drugs.

Materials and Methods. The first stage of the review included the systematic search for publications of clinical-economic studies (CES) on *in vivo* gene therapy drugs registered on the international pharmaceutical market. The analysis of the methodology used in the found CESs was performed based on the given criteria. The second and third stages of the review included the search for the information on the approaches and results of the evaluation of *in vivo* gene therapy drugs by foreign agencies on the assessment of healthcare technologies (AHT) and the implemented approaches to the financing of expensive medical technologies.

Results. Totally, four *in vivo* gene therapy drugs registered on the foreign markets were found: talimogene laherparepvec (Imlygic), voretigene neparvovec (Luxturna), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma), and alipogene tiparvovec (Glybera). The analysis of the methodology of CES on *in vivo* gene therapy drugs did not reveal general methodological peculiarities. The analysis of the approaches to the reimbursement for the cost of these four drugs in the European countries showed that there were no special procedures intended for gene drugs. However, in the majority of countries, there are some mechanisms of reimbursement for orphan drugs and the majority of the above-mentioned *in vivo* gene therapy drugs are orphan. It was revealed that the most perspective methods of payment for *in vivo* gene therapy drugs were installment payments, risk-sharing agreements, and their combinations. Still, none of these payment methods are implemented in Russia because of the lack of regulatory and legal framework.

Conclusion. The design and methodological peculiarities of CES on *in vivo* gene therapy drugs are similar to orphan drugs (in some countries, there is a special flexible procedure). In the Russian Federation, there is no special procedure of ATH for orphan drugs, which can provide difficulties in the reimbursement for these drugs. Besides, in the Russian Federation, the issue of the implementation of innovative models for drugs provision (risk-sharing, installment payments is acute). The changes in this area would also lead to the optimization of the influence of expensive healthcare technologies on the budget of the system of healthcare.

KEY WORDS

In vivo gene therapy, review, foreign practice, cost-effectiveness analysis, drug reimbursement, payment methods.

Received: 21.04.2020; **in the revised form:** 15.06.2020; **accepted:** 17.06.2020.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Contribution of authors

Study concept and design, manuscript editing – Omelyanovskiy V. V., Musina N. Z.

Study concept and design, collection and work with date, writing and editing the article – Lemeshko V. A.

Collection and work with date, writing and editing the article – Antonov A. A.

Collection and work with date, writing the article – Gorkavenko F. V.

For citation

Omelyanovskiy V. V., Musina N. Z., Lemeshko V. A., Antonov A. A., Gorkavenko F. V. Affordability of *in vivo* gene therapy. Problems and potential solutions. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 170–182 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.040>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Генная терапия *in vivo* является новым классом лекарственных препаратов и считается очень перспективным направлением в медицине. В РФ зарегистрирован и применяется отечественный препарат из данного класса. Большинство таких препаратов характеризуются крайне высокой стоимостью
- ▶ Препараты данного класса предназначены в основном для редких и ультраредких заболеваний, следствием чего является дефицит необходимого количества надежных клинических данных. Учитывая низкое качество клинических данных, процесс принятия решения о возмещении таких препаратов сталкивается с рядом сложностей
- ▶ Несмотря на имеющиеся сложности, в мировой практике применяется ряд механизмов, позволяющих финансировать такие препараты за государственный счет

Что нового дает статья?

- ▶ Статья содержит отобранную информацию по препаратам генной терапии *in vivo*: особенности их изучения в клинической практике, особенности экономической оценки, решения об их финансировании в ряде стран
- ▶ Приведен обзор механизмов, позволивших финансировать данные препараты, несмотря на ограничения их клинической изученности и крайне высокой стоимости
- ▶ Проведен анализ потенциальных схем финансирования таких препаратов в отечественной практике

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Организаторы здравоохранения получают полноценный обзор международной практики, связанной с государственной оценкой и финансированием препаратов генной терапии *in vivo*
- ▶ Лица, принимающие решения, получают аналитический обзор потенциальных механизмов финансирования данных препаратов, что может облегчить и ускорить внедрение этих механизмов для обеспечения доступа населения к препаратам генной терапии *in vivo*

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ *In vivo* gene therapy is a new class of drugs that is considered a very promising area in medicine. In the Russian Federation, one drug from this class was registered and is now used in clinical practice. Most of these drugs are extremely
- ▶ Drugs of this class are intended mainly for rare and ultra-rare diseases, which results in a shortage of the required amount of reliable clinical data. Given the poor quality of clinical data, the decision-making process for reimbursing such drugs faces a number of challenges
- ▶ Despite the difficulties, a number of mechanisms are used in the world practice to finance such drugs at the state basis

What are the new findings?

- ▶ The article contains selected information on *in vivo* gene therapy drugs: the peculiarities of their study in clinical practice, the features of economic evaluation, and the decisions on their financing in a number of countries
- ▶ A review of the mechanisms was performed that made it possible to finance these drugs, despite the limitations of the clinical data and extremely high cost
- ▶ The analysis of potential financing schemes for such drugs in the Russian Federation was carried out

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Healthcare officials will receive a comprehensive review of international practice related to the governmental evaluation and financing of *in vivo* gene therapy drugs
- ▶ Decision makers will receive an analytical overview of potential financing mechanisms for such drugs, which can facilitate and accelerate the implementation of these mechanisms to ensure population access to *in vivo* gene therapy drugs

ВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Последние десятилетия характеризуются появлением множества прорывных инновационных медицинских технологий, одной из которых является генная терапия. Технологии генной терапии основаны на рекомбинантной нуклеиновой кислоте (активное вещество), используемой или вводимой людям с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности. Терапевтический, профилактический или диагностический эффект этих препаратов связан с используемой в качестве активного вещества последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты или с продуктом ее генетической экспрессии [1]. В качестве препаратов генной терапии *in vivo* рассматриваются технологии, представляющие собой последовательности нуклеиновой кислоты или генетически модифицированный микроорганизм или вирус [2]. Следует отметить, что часто препараты генной терапии создаются и используются для лечения орфанных заболеваний ввиду их моногенной природы.

В настоящее время препараты генной терапии являются одними из самых дорогостоящих и перспективных медицинских технологий. Высокая стоимость данных технологий накладывает ограничения на их доступность для пациентов. В связи с этим вопрос финансирования терапии генными препаратами *in vivo* во всем мире является существенной проблемой. Ввиду их высокой стоимости приоритет-

ным источником финансирования может выступать либо государство, либо страховые фонды разных форм собственности. По-видимому, пути финансирования препаратов генной терапии за счет средств государственных и/или страховых бюджетов будут схожи с основными подходами, принятыми для орфанных препаратов.

Согласно сложившейся международной практике (в т.ч. и в России), решения о возмещении лекарственных препаратов (ЛП) принимаются на основании результатов оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). В РФ уже зарегистрирован, обращается и включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) один отечественный препарат генной терапии *in vivo* – дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная] (Неоваскулген), который относится к генотерапевтическим препаратам, входящим в группу биологических препаратов [3]. Однако необходимо принять во внимание то, что механизм действия препарата Неоваскулген отличается от препаратов генной терапии *in vivo*, зарегистрированных в других странах. Действие данного препарата основано на внедрении дополнительной функциональной копии гена в соматические клетки, что стимулирует необходимую функцию клеток и не подразумевает восстановление дефектного гена в генетической последовательности [4]. Этот препарат также отличается более низкой ценой, иными принципами производства, хранения и его введения по сравнению с препаратами генной терапии, зарегистрированными в других странах.

стрированными в зарубежных странах. По-видимому, опыт обращения данной технологии на рынке в РФ не является достаточным для разработки подходов к финансированию генных препаратов в РФ. В связи с этим анализ зарубежного опыта оценки и принятия решений о возмещении препаратов генной терапии *in vivo* представляет существенный интерес.

Цель – проведение обзора зарубежных подходов к оценке и финансированию препаратов генной терапии *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

На первом этапе с целью анализа особенностей проведения и результатов клинико-экономических исследований (КЭИ) был проведен систематический поиск публикаций КЭИ препаратов генной терапии *in vivo*, зарегистрированных в настоящее время на международном рынке. Поиск публикаций КЭИ в библиографической базе данных MEDLINE и поисковой системе Google по ключевым словам или их сочетаниям, соответствующим МНН и ТН идентифицированных препаратов генной терапии *in vivo*: «талимоген лагерпарепвек», «*talimogene laherparepvec*», «Имлиджик», «*Imlygic*», «воретиген непарвовек», «*voretigene neparvovect*», «Лукстурна», «*Luxturna*», «онасемноген абепарвовек», «*onasemnogene aberparvovect*», «Золгенсма», «*Zolgensma*», «алипоген типарвовек», «*alipogene tiparvovect*», «Глибера», «*Glybera*», «дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная]», «Неоваскулген», «*Neovasculgen*», а также «затраты-эффективность», «*cost-effectiveness*», «затраты-полезность», «*cost-utility*», «экономический анализ», «*economic analysis*».

Анализ найденных в результате проведенного поиска КЭИ был проведен по следующим критериям: показание к применению ЛП и их эпидемиологические характеристики, выбор препарата (технологии) сравнения, клинические данные, использованные для построения модели, виды учтенных в КЭИ затрат, методология оценки полезности генной терапии, полученные в результате КЭИ значения ICER.

На втором этапе был проведен поиск открытых данных о подходе к проведению оценки препаратов генной терапии *in vivo* агентствами по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ-агентствами) Англии, Шотландии, Германии и Франции, также был проведен поиск заключений, сформированных по результатам проведенной рассматриваемыми агентствами оценки препаратов генной терапии *in vivo*.

На третьем этапе был проведен поиск открытой информации об используемых в зарубежных странах подходах к финансированию дорогостоящих препаратов, в т.ч. возможные подходы к генной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Результаты поиска и анализа КЭИ

Было выявлено, что в настоящее время в мире зарегистрировано пять препаратов генной терапии *in vivo*: талимоген лагерпарепвек (ТН Имлиджик (англ. – *talimogene laherparepvec*, *Imlygic*, Amgen Europe B.V., Нидерланды)); воретиген непарвовек (ТН Лукстурна (англ. – *voretigene neparvovect*, Novartis, Швейцария)); онасемноген абепарвовек (ТН Золгенсма (англ. – *onasemnogene aberparvovect*, *Zolgensma*, AveXis EU Limited, Ирландия)); алипоген типарвовек (ТН Глибера (англ. – *alipogene tiparvovect*, *Glybera*, uniQure biopharma B.V., Нидерланды)); Неоваскулген (дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная], ООО «НекстГен», Россия).

Далее для удобства будут использоваться преимущественно коммерческие наименования препаратов генной терапии.

Таким образом, систематический поиск КЭИ был выполнен в отношении ЛП, представленных в **таблице 1**. При этом следует отметить, что препарат Глибера в настоящее время не обращается ни в одной стране, так как компания-разработчик не продлила его

регистрацию. Это связано, с одной стороны, с тем, что данный препарат показан для снижения частоты острого панкреатита для очень узкой и малочисленной группы пациентов с дефицитом липопропротеинлипазы, которые не могут метаболизировать жиры. С другой стороны, несмотря на это, высокая стоимость терапии острого эпизода панкреатита, высокая стоимость терапии препаратом и недостаточность клинической базы не позволили препарату Глибера получить возмещение в странах ЕС и он был назначен только одному пациенту в Германии [5]. Несмотря на это данный препарат был рассмотрен в этом анализе. В **таблице 1** приведены сравнительные данные о стоимости генных препаратов *in vivo* в некоторых странах.

В результате проведенного поиска в анализ были включены шесть публикаций КЭИ препаратов генной терапии *in vivo* [13–18]. Основные характеристики и результаты включенных в анализ КЭИ представлены в **таблице 2**. Следует отметить, что публикация Нап Х. и соавт. (2015) [18] была доступна только в кратком содержании, однако его было достаточно для проведения предполагаемого анализа.

Согласно проведенному анализу публикаций КЭИ, препараты генной терапии *in vivo* показаны для лечения различных заболеваний, характеризующихся разной распространенностью (от ультраредких заболеваний с одним случаем на 1 млн человек – дефицит липопропротеинлипазы, до распространенных заболеваний с частотой случаев более 50 на 100 тыс. человек – меланома), возрастом манифестации (включая как врожденные заболевания, так и заболевания, развивающиеся преимущественно в пожилом возрасте). Однако все заболевания характеризуются высокой тяжестью и серьезными симптомами и ведут к инвалидизации и/или смерти.

В рассмотренных КЭИ использовался широкий спектр технологического сравнения, и генные препараты сравнивались как со своими прямыми конкурентами (Золгенсма) [17], так и со стандартной терапией – Лукстурна [15,16] и Глибера [18]; в одном случае генный препарат был оценен как компонент комбинированной терапии (Имлиджик) [13]. Следует также отметить, что только два препарата (Лукстурна и Глибера) предназначены для терапии заболеваний с высокой терапевтической потребностью, то есть отсутствием специфической терапии, в то время как для других препаратов были определены аналогичные препараты или метод лечения.

Кроме того, доказательная база, использованная в КЭИ генных препаратов *in vivo*, также характеризуется значительной гетерогенностью в зависимости от препарата и заболевания, для терапии которого он показан. В частности, был выявлен значительный разброс в размерах выборки пациентов, включенных в клинические исследования (КИ), однако в большинстве случаев ее размер был менее 30 человек в группе генного препарата. В отношении генных препаратов *in vivo*, требующих однократного введения, предполагается длительность клинического эффекта терапии в течение всей жизни пациента, однако в настоящее время отсутствуют клинические данные, подтверждающие данную гипотезу. В связи с этим в вышеупомянутых КЭИ [13–18] исследователи прибегали к прогнозированию клинического эффекта во времени с помощью математического моделирования или путем простого допущения. Так, во всех публикациях КЭИ [13–18] была использована экстраполяция результатов клинической эффективности терапии на основании данных КИ или были сделаны допущения о сроке длительности эффекта терапии. Кроме того, во всех публикациях [13–18] в качестве результата было использовано значение инкрементального показателя «затраты-эффективность» (англ. – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), рассчитанное на один добавленный год жизни с поправкой на качество (англ. – *Quality-Adjusted Life Years*, QALY).

Таким образом, в результате анализа шести публикаций КЭИ не было выявлено методологических особенностей проведения клинико-экономической оценки препаратов генной терапии по сравнению с методологией, используемой для оценки других ЛП (то есть

Таблица 1. Данные о стоимости генных препаратов *in vivo*.Table 1. The cost of *in vivo* gene therapy drugs.

МНН (ТН) препарата	Показание	Страна	Стоимость терапии одного пациента**
Дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная] (Неоваскулген)	Ишемия нижних конечностей	Россия	240 000 руб. *** [6]
Алипоген типарвовек (Глибера*)	Дефицит липопротеинлипазы	Германия	около 900 000 € [7] (~64 215 000 руб.)
Талимоген лагерпарепвек (Имлиджик)	Распространенная неоперабельная меланома	Германия	72 287,80–289 151,20 € [8] (~5 150 506–20 602 023 руб.)
		США	от 65 000 \$ [9] (~4 226 950 руб.)
Воретиген непарвовек (Лукстурна)	Наследственная дистрофия сетчатки глаза, обусловленная мутацией в гене <i>RPE-65</i>	Англия	613 140 £ [10] (~49 12 222 руб.)
		США	850 000 \$ [11] (~55 275 500 руб.)
Онасемноген абепарвовек (Золгенсма)	Спинальная мышечная атрофия 1-го типа	США	2 125 000 \$ [12] (~138 188 750 руб.)

* Препарат больше не обращается на европейском рынке, тем не менее решение о его возмещении было принято в прошлом.

** Курс ЦБ РФ на 07.10.2019 г. (1 евро – 71,25 руб., 1 долл. – 65,03 руб., 1 бр. фунт – 80,23 руб.).

*** Стоимость курса рассчитана на основании зарегистрированной предельной отпускной цены производителя.

* The drug was withdrawn from the European market. Still, the decision on the reimbursement for it was made in the past.

** Currency rate of CB RF dd 07.10.2019 (1 EUR – 71.25 RUB, 1 USD – 65.03 RUB, 1 BPS – 80.23 RUB).

*** The cost of the course was calculated based on the registered maximum ex-works price.

не для препаратов генной терапией). Это связано с тем, что, несмотря на ряд специфических особенностей, характерных для генной терапии, эти препараты могут применяться при разных нозологиях, обладать разной ожидаемой длительностью клинического эффекта и разной стоимостью. В связи с этим внутри данной группы препаратов наблюдается вариативность в выборе тех или иных методологических подходов при проведении КЭИ, связанных непосредственно с учетом особенностей конкретного препарата генной терапии. При этом можно отметить, что большая часть методологических трудностей, обнаруженных в КЭИ для препаратов генной терапии, отмечается и при исследованиях орфанных препаратов. Таким образом, в настоящее время представляется сложным сформировать жесткие и специфические особенности проведения КЭИ для препаратов генной терапии *in vivo* как отдельного класса, а различия в методологии будут индивидуальными для каждого конкретного препарата. Кроме того, можно констатировать наличие большой вариативности в методологии КЭИ, проводимых для одного и того же препарата. Большая часть методологических сложностей проведения КЭИ связана с ненадежностью или полным отсутствием доказательной базы по их сравнительной клинической эффективности.

Маленький размер популяции пациентов, включенных в КИ, не позволяет обеспечить статистическую мощность, достаточную для получения достоверных и надежных результатов. В связи с этим для результатов по рассматриваемым в КИ исходам характерна высокая доля неопределенности, связанная не только с размером, но и с существенной гетерогенностью характеристик исследуемой популяции. В этом случае при недостаточности размера выборки в КИ могут быть включены пациенты с разными значениями модификаторов эффекта, потенциально влияющими на исход. С целью минимизации влияния неопределенности на валидность результатов КЭИ используются такие методологические инструменты, как анализ чувствительности, позволяющий оценить устойчивость результатов при изменении параметров исследования, а также моделирование различных сценариев.

Не менее значимой проблемой является отсутствие сравнительных исследований препаратов генной терапии *in vivo*. В связи с этим

для проведения КЭИ многие исследователи прибегают к синтезу данных, полученных из разных КИ или когортных исследований. Использование такого подхода возможно только в случае однородности исследуемых популяций, достаточной изученности факторов, влияющих на исходы (отсутствия неучтенных модификаторов эффекта), стандартизованности процедуры ведения пациентов, использования объективных или валидизированных исходов.

Для принятия решения о возмещении плательщик должен представлять всю полезность (англ. – utility) терапии с учетом максимальной ожидаемой продолжительности эффекта. Для большинства препаратов генной терапии предполагается однократный прием дорогостоящего препарата, после чего его эффект сохраняется на протяжении всей оставшейся жизни пациента. Данное допущение закладывается в основу КЭИ генных препаратов *in vivo*. Однако в настоящее время отсутствуют клинические данные, свидетельствующие о фактической продолжительности действия данных препаратов и динамике изменения эффекта в течение жизни пациентов.

Анализ заключений агентств ОТЗ на препараты генной терапии *in vivo*

На следующем этапе был выполнен анализ процедуры и заключений на препараты генной терапии *in vivo*, сделанные ОТЗ агентствами Англии, Шотландии, Германии и Франции (табл. 3).

На основании анализа процедур ОТЗ в системах здравоохранения вышеперечисленных стран можно констатировать, что в настоящее время не разработано специальной процедуры ОТЗ для препаратов генной терапии. Тем не менее во всех странах, кроме Франции, предусмотрен специальный процесс рассмотрения препаратов, предназначенных для терапии орфанных заболеваний, к которым часто относятся генные препараты *in vivo*. Этот процесс характеризуется упрощенной процедурой оценки или более гибкими принципами принятия решений.

В таблице 4 обобщены результаты ОТЗ препаратов генной терапии *in vivo* в описываемых странах. Препарат Золгенсма к моменту подготовки настоящего обзора не получил регистрации в Европе.

По результатам проведенного анализа заключений ОТЗ-агентств можно сделать вывод, что до настоящего времени препараты ген-

Таблица 2. Характеристики включенных в анализ публикаций клинико-экономических исследований (КЭИ) препаратов генной терапии *in vivo*.
Table 2. The characteristics of *in vivo* gene therapy drugs included in the review of the publications on clinical-economic studies.

Публикация КЭИ	Fieman N. с соавт., 2017 [14]	Almutairi A.R. с соавт., 2018 [13]	Zimmermann M. с соавт., 2019 [15]	Johnson S. с соавт., 2019 [16]	Malone D.C. с соавт., 2019 [17]	Нан X. с соавт., 2015 [18]
МНН (ТН) препарата	Талимоген лагепарепек (Имлиджик)	Талимоген лагепарепек (Имлиджик)	Воретиген непаровек (Лукстура)	Воретиген непаровек (Лукстура)	Онасемоген абепаровек (Золгенсма)	Алипоген типаровек (Глибера)
Заблевание	Распространенная неоперабельная меланома на стадиях IIIB, IIIC или IVM1a, без метастазов в костях или внутренних органах	Распространенная неоперабельная меланома на стадиях IIIB, IIIC или IVM1a, без метастазов в костях или внутренних органах	Наследственная дистрофия сетчатки глаза, обусловленная мутацией в гене RPE-65	Наследственная дистрофия сетчатки глаза, обусловленная мутацией в гене RPE-65	Спинальная мышечная атрофия 1-го типа	Дефицит липопропротеинлипазы
Эпидемиологические характеристики	Распространенность в РФ – примерно 12 случаев на 100 000 [19]	Распространенность в РФ – примерно 12 случаев на 100 000 [19]	От 1000 до 3000 больных в США [20]	От 1000 до 3000 больных в США [20]	Распространенность в мире – примерно 1–2 случая на 100 000 человек при заболеваемости один случай на 10 000 новорожденных [21]	Распространенность в мире – примерно один случай на 1 000 000 [22]
Препарат сравнения в КЭИ	Ипилимуаб	Ипилимуаб + талимоген лагепарепек против ипилимуаба	Стандартная терапия	Стандартная терапия	Нусинерсен	Стандартная терапия
Длительность наблюдения*	Медиана длительности – 49 мес.	Медиана длительности – 68 нед.	2 года	3 года	Достижение пациентами возраста 20 месяцев	НД
Исходы	ОВ и ВБП	ВБП и ЧОО	Острота и поле зрения	Острота и поле зрения	ОВ и необходимость в постоянной искусственной вентилиции легких	Частота эпизодов панкреатита
Затраты	Прямые медицинские затраты	Прямые медицинские затраты	Прямые медицинские затраты; немедицинские затраты; косвенные затраты	Прямые медицинские затраты; косвенные затраты	Прямые медицинские затраты	НД
Дополнительные затраты, связанные применением генной терапии**	НД	362 033 долл. США	615 715 долл. США	560 038 долл. США**	324 772 долл. США	НД
Полезность, добавленная применением генной терапии	Равная эффективность	0,16 QALY	1,3 QALY	9,4 QALY	10,35 QALY	НД
Значение ICER	НД	2 262 706 долл. США / QALY	480 130 долл. США / QALY	Доминирующая технология	31 379 долл. США / QALY	51 789 евро / QALY

Примечание. Информация приведена для основных сценариев в исследованиях. НД – нет данных; КИ – клиническое исследование; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧОО – частота объективного ответа; ICER – incremental cost-effectiveness ratio; QALY – quality-adjusted life years.

* Данные приведены для группы исследуемого препарата, использованного в КЭИ.

** Отрицательные значения обозначают экономию в связи с применением генного препарата.

Note. The presented data is valid for the main study scenarios. НД – no data; КИ – clinical study; ОВ – overall survival; ВБП – progression-free survival; ЧОО – objective response rate; ICER – incremental cost-effectiveness ratio; QALY – quality-adjusted life years.

* The data are presented for the group of the studied drug used in CES.

** Negative values stand for the cost cut in the application of a gene therapy drug.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 3. Основные характеристики процесса оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) в зарубежных странах.

Table 3. The main characteristics of the process of the assessment of healthcare technologies (OT3) in foreign countries.

Страна / ОТЗ-агентство	Основание для выработки рекомендаций	Процедуры рассмотрения вопроса о возмещении лекарственных препаратов
Франция / HAS	Клинические данные, оценка терапевтической ценности препарата	Одна стандартная процедура оценки, в ходе которой оцениваются терапевтическая ценность препарата, дополнительная терапевтическая ценность и размер целевой популяции [23]
Германия / G-BA, IQWiG (консультативный орган)	Клинические данные, оценка добавленной клинической пользы препарата	1) Стандартная процедура – оценка добавленной клинической пользы и точности данной оценки [24]; 2) Для орфанных препаратов, с расходом бюджета не более 50 млн евро в год, добавленная клиническая польза считается доказанной при регистрации. Оценка стоимости терапии и численности целевой популяции [24]
Англия / NICE	КЭИ с расчетом ICER, сравнение ICER с ПГП	1) Стандартная процедура оценки (стандартные требования к методологии КЭИ, ПГП – 20 000 фунтов) [25]; 2) Ускоренная процедура оценки, для ЛП с надежной доказательной базой, имеющих экономические преимущества (стандартные требования к методологии КЭИ, ICER менее 10 000 фунтов) при не уступающей эффективности [25]; 3) Процедура оценки для онкологических ЛП (стандартные требования к методологии КЭИ, с возможностью увеличения расчетного QALY при подсчете ICER, ПГП – 20 000 фунтов) [25]; 4) Процедура для оценки орфанных препаратов (смягченные требования к методологии КЭИ, ПГП – 100 000 фунтов) [25]
Шотландия / SMC	КЭИ с расчетом ICER, сравнение ICER с ПГП	1) Стандартная процедура (стандартные требования к методологии КЭИ, ПГП – 20 000 – 30 000 фунтов) [26]; 2) Процедура оценки препаратов, назначаемых в конце жизни пациента и для ЛП, предназначенных для редких заболеваний (стандартные требования к методологии КЭИ, ПГП – 20 000 – 30 000 фунтов, специальная процедура голосования) [26]; 3) Процедура оценки препаратов для ультраредких заболеваний (смягченные требования к методологии КЭИ, ПГП – 100 000 фунтов, специальная процедура голосования) [27]

Примечание. HAS – Haute Autorité de Santé (фр.), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (нем.), IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (нем.), NICE – National Institute for Health and Care Excellence (англ.), ПГП – порог готовности платить, SMC – Scottish Medicine Consortium (англ.).

Note. HAS – Haute Autorité de Santé (Fr.), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (Germ.), IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Germ.), NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Eng.), ПГП – Threshold willingness-to-pay, SMC – Scottish Medicine Consortium (Eng.).

ной терапии *in vivo* оцениваются в рамках стандартной процедуры ОТЗ, за исключением препаратов, предназначенных для терапии орфанных заболеваний. Отсутствие специальной процедуры ОТЗ для препаратов генной терапии не является барьером для положительного решения о возмещении. В странах, где предусмотрена специальная процедура ОТЗ для орфанных препаратов, все рассмотренные препараты генной терапии *in vivo* для терапии орфанных заболеваний уже получили положительные решения относительно своего возмещения. Проведенный анализ показал, что результаты ОТЗ для одних и тех же препаратов генной терапии могут отличаться в разных странах.

Однако ряд зарубежных авторов, анализируя вопросы возмещения препаратов генной терапии, приходят к выводу о том, что ОТЗ-агентствам необходимо выработать особые процедуры для оценки генных препаратов. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием ясных механизмов, связывающих решение о возмещении и оценку полезности генной терапии [37] с учетом всех ценностных элементов для пациентов и общества [38,39]. Также, по мнению зарубежных авторов, существует необходимость разработки и внедрения новых способов возмещения генных препаратов. Во-первых, это позволит уменьшить финансовые риски плательщика, вызванные недостатком клинических данных об эффективности препаратов, а во-вторых – уменьшить нагрузку на бюджет в связи с высокой единовременной стоимостью терапии [40,41]. Кроме того, необходимо, чтобы процедура оценки генных препаратов при принятии и пересмотре решений о возмещении имела возможность использования данных реальной клинической прак-

тики (данные регистров пациентов). Это позволит расширить ограниченные клинические данные об эффективности генных препаратов [42,43].

Анализ подходов к финансированию дорогостоящих препаратов в зарубежных странах

Особенности экспертизы

В ходе проведенного анализа подходов к финансированию дорогостоящих медицинских технологий, использующихся в системах здравоохранения зарубежных стран, было выявлено, что в международной практике сформировано достаточно большое количество инструментов, направленных на оптимизацию государственных расходов, в т.ч. для препаратов генной терапии, характеризующихся крайне высокой стоимостью. Технологии генной терапии *in vivo* сопряжены с целым рядом неопределенностей, обуславливающих сложности их экспертизы [44,45]:

- неопределенность относительно клинической пользы, в т.ч. с точки зрения долгосрочности клинического эффекта;
- неопределенность относительно долгосрочной безопасности;
- неопределенность относительно затратной эффективности;
- неопределенность относительно необходимости использования препаратов генной терапии *in vivo* в комбинации с симптоматической или заместительной терапией.

К традиционным подходам контроля расходов на дорогостоящие медицинские технологии относятся переговоры по цене с установлением скидок и льгот, введение или увеличение уровня соплатежа пациентов, ограничение целевой популяции для применения препа-

Таблица 4. Результаты оценки технологий здравоохранения генных препаратов *in vivo* в зарубежных странах.Table 4. Results of the assessment of healthcare technologies of *in vivo* gene therapy drugs in foreign countries.

Страна	МНН (ТН) препарата	Процедура	Решение
Германия	Алипоген типарвовек (Глибера)	Орфанный препарат – оценка не проводилась	Рекомендован [28]
	Талимоген лагерпарепвек (Глибера)	Стандартная процедура	Не рекомендован, клиническая польза не доказана [29]
	Воретиген непарвовек (Лукстурна)	Орфанный препарат – оценка не проводилась	Рассмотрение G-BA [30]
Франция	Алипоген типарвовек (Глибера)	Стандартная процедура	Не рекомендован, недостаточная клиническая польза [31]
	Воретиген непарвовек (Лукстурна)	Стандартная процедура	Рекомендован, высокая клиническая польза и значительная добавленная клиническая польза [32]
Англия	Талимоген лагерпарепвек (Имлиджик)	Стандартная процедура	Рекомендован для применения в ограниченной популяции при условии предоставления скидки [33]
	Воретиген непарвовек (Лукстурна)	Оценка орфанных препаратов	Рекомендован при условии предоставления скидки [34]
Шотландия	Талимоген лагерпарепвек (Имлиджик)	Компания не подала досье	Не рекомендован [35]
	Воретиген непарвовек (Лукстурна)	Оценка препаратов для ультраредких заболеваний	Рассмотрение [36]

рата или введение дополнительных условий его назначения. Однако данные способы могут привести к значительному ограничению доступа пациентов к высокоэффективной дорогостоящей терапии, а также недофинансированию инноваций [44].

Альтернативные модели оплаты

В настоящее время во многих зарубежных странах рассматривается использование альтернативных способов снижения экономического бремени плательщика и риска неопределенности долгосрочной эффективности терапии. В частности, выделяют следующие модели оплаты, предлагаемые для использования в случае дорогостоящих технологий [44–47]:

- модель оплаты на основании соглашения по объему и цене (англ. – price-volume agreements);
- модель оплаты на основании соглашения о разделении затрат (англ. – cost-sharing agreements);
- модель рассрочки платежа или амортизации расходов (англ. – annuity payment models);
- модель платежей на основе результатов лечения или соглашения о разделении рисков (англ. – outcome-based payments), которая в т.ч. может включать:

- предоставление скидки на последующие платежи;
- ценообразование на основе показателя (англ. – indication-based pricing);
- гарантия возврата стоимости на основании результата лечения (англ. – outcomes-based moneyback guarantees).

Модель оплаты на основании соглашения по объему и цене подразумевает снижение цены на ЛП в случае, если объемы его продаж превышают установленные при принятии решения пороговые значения [45].

Модель оплаты на основании соглашения о разделении затрат подразумевает предоставление производителем процентной скидки либо на первый цикл терапии, либо на весь курс лечения всем пациентам, которым она показана [45].

Согласно проведенному анализу литературы, наиболее перспективными для препаратов генной терапии являются две модели оплаты – рассрочка платежа и оплата на основании результатов лечения (или соглашения о разделении рисков, CPP).

Модель рассрочки платежа подразумевает распределение стоимости проведенной генной терапии на несколько этапов

оплаты в течение определенного периода времени (ежемесячные или ежегодные выплаты в течение установленного времени или оставшейся жизни пациента). Данный подход позволяет сопоставить общую стоимость однократного введения генотерапевтического препарата и долгосрочный клинический эффект терапии, а также снизить первоначальные или суммарные расходы плательщика и сбалансировать годовые расходы бюджета. Это, в свою очередь, позволяет сократить барьер для реализации соответствующего доступа пациентов к дорогостоящей терапии и сохранить возможность финансового поощрения инновационных разработок. Однако данная модель не учитывает неопределенность, связанную с длительностью сохранения реального клинического эффекта терапии и способности препарата полностью излечить заболевание [44–47].

Модель платежей на основе результатов лечения (или CPP) основана на корректировке оплаты в зависимости от того, был ли достигнут специфический клинический исход терапии или нет. При этом в процессе установления цены на терапию возможно применение системы скидок и уступок для будущих платежей. Также используются другие подходы к оплате, например, заключение договоров на оплату терапии только вылеченных пациентов. Другим подходом является оплата за единицу клинического эффекта, например, за год, в течение которого пациент считается излечившимся от заболевания. При этом возможно применение и других подходов к оплате в рамках данной модели. Такого рода соглашения означают, что риск неэффективности терапии разделяется между производителем и плательщиком, снижая риски последнего относительно неопределенности, связанной с клинической эффективностью терапии. Для данной модели оплаты характерен ряд недостатков, связанных, в частности, со стоимостью получения клинических результатов и методологией их сбора, а также формирования договорных условий – что будет означать «успех» и «не успех» терапии, а также что будет оплачиваться, а что нет [44,46,47].

Следует отметить, что модель платежей на основе результатов лечения также может быть использована вместе с моделью рассрочки платежа [46]. Данная комбинация представляется наиболее оптимальной, так как она, с одной стороны, позволяет распреде-

Таблица 5. Краткая характеристика преимуществ и недостатков данных моделей.

Table 5. Short characteristics of the benefits and drawbacks of the models.

Модель оплаты	Преимущества	Недостатки
Рассрочка платежа	– снижение первоначального бремени для бюджета (в краткосрочной перспективе); – повышение доступности терапии	– не снижает неопределенность клинического эффекта; – не снижает общее влияние на бюджет (в долгосрочной перспективе)
Оплата на основании соглашения о разделении рисков	– оплата за достигнутый результат – снижение неопределенности клинического эффекта	– необходимость отслеживания клинического эффекта в долгосрочной перспективе
Рассрочка платежа + оплата на основании CPP	– снижение первоначального бремени для бюджета (в краткосрочной перспективе); – повышение доступности терапии; – оплата за достигнутый результат – снижение неопределенности клинического эффекта	– необходимость отслеживания клинического эффекта в долгосрочной перспективе

лить стоимость терапии на длительный срок, а с другой – оставляет плательщику возможность снизить финансовые риски за счет привязки условий платежа к клиническим исходам.

В таблице 5 представлена краткая характеристика преимуществ и недостатков данных моделей.

В настоящее время альтернативные модели оплаты используются в ряде стран в качестве мер по контролю расходов на дорогостоящие ЛП. Наиболее часто внедрение данных альтернативных моделей оплаты отмечено в Италии. Именно в Италии реализуется комбиниро-

ванная модель оплаты на основании рассрочки платежа и CPP в отношении препарата генной терапии *ex vivo* Стримвелис. Однако во всех рассмотренных странах активно используются традиционные подходы к оптимизации затрат, основанные на переговорах о цене, возмещении по показаниям и т.д. [45,47]. В таблице 6 представлена более подробная информация о методах контроля расходов на лекарственные препараты, используемых в некоторых странах Европы.

К сожалению, в РФ до сих пор не внедрены альтернативные схемы оплаты лекарственной терапии (инновационные модели ле-

Таблица 6. Методы контроля расходов, используемые в некоторых странах Европы [45].

Table 6. Methods of the expenses management used in some European countries [45].

Страна	Применяемые подходы к финансированию
Франция	– Для новых ЛП возможно возмещение на основании соглашения по объему и цене; – Модель оплаты на основании CPP используется редко и только в отношении ЛП, предназначенных для применения при заболеваниях с неудовлетворенными клиническими потребностями и с недостаточностью клинических доказательств; – Если комитет по экономике товаров здравоохранения CEPS и производитель не договорились о приемлемой цене, CEPS или сам производитель могут предложить установить условную цену на время сбора дополнительных постмаркетинговых данных; в зависимости от результата цена препарата может оставаться неизменной или снизиться
Германия	– Цены возмещения ЛП согласовываются на национальном уровне, при этом в процессе проведения переговоров в отношении новых ЛП чаще всего применяются скидки, альтернативные модели оплаты крайне редки; – Согласно Закону о реформе рынка лекарственных средств, с 2011 г. было введено требование для производителей новых лекарств о необходимости согласования цен возмещения с Национальной ассоциацией фондов обязательного медицинского страхования (англ. – National Association of Statutory Health Insurance Funds); – Производители также могут заключать добровольные соглашения о скидках с отдельными медицинскими страховщиками или ассоциациями фондов медицинского страхования, включая CPP и соглашения о подушевой оплате (англ. – capitation agreement). Так, немецкая компания медицинского страхования и компания Novartis (Швейцария) подписали CPP, согласно которому Novartis частично возместит расходы, если пациент умрет от рака крови в течение определенного периода времени после лечения
Великобритания	– Обычно используется такая форма возмещения, как схемы доступа для пациентов (англ. – Patient Access Schemes), которые чаще представляют собой предоставление конфиденциальных скидок и в редких случаях CPP; – NICE и NHS недавно заключили соглашения об условном возмещении для CAR-T препаратов с Novartis – тисагенлеклейсел (Кимрайа) и Gilead – аксикабтаген силотейсел (Ескарта). В соответствии с соглашениями об условном возмещении пациенты получают своевременный доступ к CAR-T-терапии, в то время как фактические клинические данные будут собираться в течение следующих 3–5 лет и будут использованы для последующих оценок NICE; – в настоящее время в рамках схемы доступа согласована скидка на генный препарат талимоген лагерпарепвек (Имлиджик)
Италия	– ОТЗ-агентство AIFA использует альтернативные модели оплаты для контроля расходов на дорогие и инновационные продукты (включая онкологические препараты), при этом AIFA управляет данными, необходимыми для администрирования платежных соглашений через реестр фармацевтических препаратов, подлежащих мониторингу; – В основном используются следующие альтернативные модели оплаты: оплата на основании результатов лечения, модель распределения затрат и CPP; – В настоящее время оплата на основании результатов лечения используется для препарата генной терапии <i>ex-vivo</i> Стримвелис* (Orchard Therapeutics (Netherlands) BV, Нидерланды) и препарата тканевой инженерии Холоклар** (Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия); – В отношении препарата Залмоксис*** (MolMed SpA, Италия) установлена фиксированная цена возмещения, независимо от дозировки, однако с 9 октября 2019 г. компания-производитель отозвала регистрацию в Европе [48]

Таблица 6. Окончание.

Table 6. Ending.

Испания	– В некоторых случаях используется модель оплаты на основании CPP; – Возможно использование соглашения об установлении верхней границы затрат (англ. – expenditure cap agreement) между национальными (и региональными) органами власти и производителями
---------	--

Примечание. ЛП – лекарственный препарат, ОТЗ – оценка технологий здравоохранения, CPP – соглашения о разделении рисков, AIFA – L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità (итал.), CAR-T – Chimeric Antigen Receptor T-Cell (англ.), CEPS – Comité Economique des Produits de Santé (франц.), NICE – National Institute for Health and Care Excellence (англ.), NHS – National Health Service (англ.).

* Обогащенная фракция аутологичных клеток CD34+, содержащая клетки CD34+, трансдуцированные с ретровирусным вектором, кодирующим последовательность аденозин деаминазы комплементарной ДНК.

** Выращенные ex vivo аутологичные эпителиальные клетки роговицы человека, содержащие стволовые клетки.

*** Аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные с ретровирусным вектором, кодирующим усеченную форму рецептора фактора роста нервов человека низкой аффинности и тимидин-киназу вируса простого герпеса I типа.

Note. ЛП – pharmaceutical drug, ОТЗ – assessment of healthcare technology, CPP – risks-sharing agreement, AIFA – L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità (Ital.), CAR-T – Chimeric Antigen Receptor T-Cell (Eng.), CEPS – Comité Economique des Produits de Santé (Fr.), NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Eng.), NHS – National Health Service (Eng.).

* Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human adenosine deaminase (ADA) cDNA sequence.

** Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells.

*** Allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (Δ NGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2).

карственного обеспечения). Кроме того, в отечественной практике отсутствуют более традиционные методы контроля расходов на лекарственное обеспечение, принятые и широко используемые в зарубежных странах.

В связи с этим с целью создания системы финансирования новых инновационных технологий и в т.ч. препаратов генной терапии *in vivo* необходимо нормативное урегулирование возможности применения переговорного процесса по цене возмещения, внедрение инструментов CPP, возмещения по показаниям и в целом механизмов софинансирования (соплатежа) со стороны населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Несмотря на «прорывной» статус генной терапии *in vivo*, ее крайне высокая стоимость может служить существенным барьером к обеспечению их доступности для пациентов.

Результаты проведенного анализа существующих подходов по оценке препаратов генной терапии *in vivo* свидетельствуют о том, что дизайн и методологические особенности их клинической и экономической оценки сходны с методологическими аспектами изучения орфанных ЛП (малое число пациентов, низкое качество клинических данных).

В некоторых странах разработана и применяется отдельная, более гибкая процедура ОТЗ для орфанных ЛП. Именно эта процедура позволяет применить данную методологию для оценки ЛП генной терапии. Общей методологической сложностью во всех КЭИ, включенных в анализ, была «ненадежность» и/или низкое каче-

ство данных о сравнительной клинической эффективности, а также отсутствие доказательств предполагаемой долгосрочности клинического эффекта терапии. Эта проблема вносит значительную неопределенность в результаты КЭИ, что существенно усложняет процесс принятия решений о возмещении препаратов генной терапии. В связи с этим именно плательщик вынужден брать на себя основные финансовые риски. Возможным решением этой проблемы является внедрение инновационных моделей лекарственного обеспечения, такие как CPP и рассрочка платежа. Данные механизмы уже используются для возмещения препаратов генной терапии *in vivo* в некоторых странах, что позволяет разделить финансовые риски терапии между плательщиком и производителем.

В Российской Федерации отсутствует отдельная процедура ОТЗ для орфанных ЛП, что в будущем затруднит принятие решений о возмещении и генных препаратов. Кроме того, в РФ до сих пор не внедрены инновационные модели лекарственного обеспечения (риск-шеринг, рассрочка платежей), в связи с чем возмещение стоимости генной терапии государством неизбежно приведет к увеличению риска неэффективного расходования средств. Поэтому является крайне актуальным вопрос о разработке необходимой нормативной и финансовой инфраструктуры для обеспечения, с одной стороны, доступности данных высокоэффективных технологий для пациентов, и с другой стороны, сохранения финансовой стабильности бюджета системы здравоохранения за счет внедрения инновационных моделей лекарственного обеспечения.

Примечание издательства ИРБИС

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» Издательства в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов.

IRBIS LLC publisher's note

The present article was published with the financial support from Novartis Pharma, LLC to the Publisher according to the in-house policy of Novartis Pharma and the applicable legislation of the Russian Federation. The opinions expressed in the article are those of the author and do not purport to reflect the official position or views of Novartis Pharma, LLC.

ЛИТЕРАТУРА:

1. REGULATION (EC) No 1394/2007. On advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*. 2007; 121–137.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L 311, 28.11.2001, p. 67–128 [Электронный ресурс] URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083> Дата обращения: 17.10.2019.
3. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств».

4. Неоваскулген. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-000671. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=872be3da-4673-4047-8931-a26680b74b96&t=. Дата обращения: 17.10.2019.
5. Senior M. After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? *Nature Biotechnology*. 2017; 35 (6): 491–492. DOI: 10.1038/nbt0617-491.
6. Государственный реестр предельных отпускных цен. Неоваскулген. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx?Torg=Неоваскулген&Mnn=&RegNum=&Mnf=&Barc>

- ode=&Order=&PageSize=8&orderby=pklimprice&orderType=desc&pagenum=1. Дата обращения: 17.10.2019.
7. Touchot N., Flume M. Early insights from commercialization of gene therapies in Europe. *Genes (Basel)*. 2017; 8 (2): 2–5.
 8. Bundesausschuss G. Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015): IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere [Электронный ресурс]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15_Geltende-Fassung_Talimogene-laherparepvec_D-237.pdf. Дата обращения: 17.10.2019.
 9. FDA approves Imlygic (talimogene laherparepvec) as first oncolytic viral therapy in the US. Press release. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2015/10/fda-approves-imlygic-talimogene-laherparepvec-as-first-oncolytic-viral-therapy-in-the-us/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 10. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. Highly specialised technologies guidance. NICE. 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hs11>. Дата обращения: 17.10.2019.
 11. Pagliarulo N. Novartis secures NICE nod for Luxturna with discount offer. BioPharma Dive. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.biopharmadive.com/news/nice-luxturna-gene-therapy-recommendation-novartis-discount/562211/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 12. Zolgensma cost: gene therapy funding expected to normalise over time/ Pharmaceutical Technology. 22.07.2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/zolgensma-cost/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 13. Almutairi A.R. et al. Economic Evaluation of Talimogene Laherparepvec Plus Ipilimumab Combination Therapy vs Ipilimumab Monotherapy in Patients with Advanced Unresectable Melanoma. *JAMA Dermatology*. 2019; 155 (1): 22–28.
 14. Fleeman N. et al. Talimogene Laherparepvec for Treating Metastatic Melanoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35 (10): 1035–1046.
 15. Zimmermann M. et al. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *Value Heal.* 2019; 22 (2): 161–167.
 16. Johnson S. et al. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec vs Standard Care for RPE65 -Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 02186.
 17. Malone D.C. et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J. Mark. Access & Heal. Policy*. 2019; 7 (1): 1601484.
 18. Han X., Ni W. Cost-Effectiveness Analysis of Glybera for The Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency. *Value Heal.* 2015; 18 (7): A756.
 19. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2019; КР546/1. 164 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/766>. Дата обращения: 17.10.2019.
 20. Luxturna (voretigene neparvovec) meeting of the cellular, tissue, and gene therapies advisory committee. FDA advisory committee briefing document. Spark Therapeutic. 2017; [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/media/108385/download>. Дата обращения: 17.10.2019.
 21. Verhaart I. E.C. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jul 4; 12 (1): 124.
 22. Familial lipoprotein lipase deficiency. U.S. National Library of Medicine. [Электронный ресурс]. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-lipoprotein-lipase-deficiency#statistics>. Дата обращения: 17.10.2019.
 23. Transparency Committee Doctrine. Principles of medicinal products assessment and appraisal for reimbursement purposes. Haute Autorité de Santé. 2018; [Электронный ресурс]. URL: <https://www.has-sante.fr/>
 - upload/docs/application/pdf/2019-07/doctrine_de_la_commission_de_la_transparence_-_version_anglaise.pdf. Дата обращения: 17.10.2019.
 24. Wenzl M., Paris V. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. OECD. 2018 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>. Дата обращения: 17.10.2019.
 25. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal processes. NICE. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/process>. Дата обращения: 17.10.2019.
 26. How we make our decisions. Scottish Medicines Consortium. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 27. Revised process – ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Scottish Medicines Consortium. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/revised-process-ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 28. Alipogene tiparvovec – Assessment according to §35a (para. 1., sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32015001044&ID=32015001044>. Дата обращения: 17.10.2019.
 29. Talimogene laherparepvec – Extract of dossier assessment – Version 1.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. № September. P. 8.
 30. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie). Gemeinsamer Bundesausschuss [Электронный ресурс]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/454/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 31. Glybera (alipogene tiparvovec), gene therapy. Brief summary of the transparency committee opinion. Haute Autorité de Santé. 2015; [Электронный ресурс] URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/glybera_summary_ct14224.pdf. Дата обращения: 17.10.2019.
 32. Luxturna (voretigene neparvovec). Transparency committee opinion summary. Haute Autorité de Santé. 2019; [Электронный ресурс] URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/luxturna_summary_ct17535.pdf. Дата обращения: 17.10.2019.
 33. Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/documents/appraisal-consultation-document>. Дата обращения: 17.10.2019.
 34. National Institute for Health and Care Excellence Final appraisal document. *Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations*. 2019.
 35. Statement of Advice: talimogene laherparepvec (Imlygic) (No: 1248/17). *Scottish Medicines Consortium*. 2017.
 36. Voretigene neparvovec (Luxturna). Scottish Medicines Consortium. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uoi-a-smc2228/>. Дата обращения: 17.10.2019.
 37. Bubela T., McCabe C. Value-engineered translation for regenerative medicine: meeting the needs of health systems. *Stem Cells Dev.* Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 2013; 22 (S1): 89–93.
 38. Hampson G. et al. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J. Comp. Eff. Res. Future Medicine*. 2018; 7 (1): 15–28.
 39. Morrow D., Ussi A., Migliaccio G. Addressing pressing needs in the development of advanced therapies. *Front. Bioeng. Biotechnol. Frontiers*. 2017; 5: 55.
 40. Spoors J., Croft E., Walker A. Regeneration X: The payer perspective on gene therapy. *Br. J. Healthc. Manag.* MA Healthcare London. 2017; 23 (4): 158–166.

41. Daniel G. et al. Advancing gene therapies and curative health care through value-based payment reform. *Heal. Aff. Blog*. 2017.
42. Narayanan G. Translation and Reimbursement: The Twin Challenges for Cell and Gene Therapies Reflections of an Ex-Regulator. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2016 Sep; 27 (3): 93–5.
43. Mihos M., Faulkner E., Solutions E. Leveraging Real-World Evidence for Regenerative Medicine and Advanced Therapy Success Beyond the Regulator. *Redefining Drug Dev*. 2017; P. 20.
44. Marsden G. et al. Gene therapy: understanding the science, assessing the evidence, and paying for value. 2017.

REFERENCES:

1. REGULATION (EC) No 1394/2007. On advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*. 2007; 121–137.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L 311, 28.11.2001, p. 67–128 [Electronic resource] URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083> Accessed: 17.10.2019.
3. Federal law dated 12.04.2010 N 61-ФЗ (as amended on 02.08.2019) "On the circulation of medicines" (in Russ).
4. Neovascugen. Instructions for the medical use of the drug. LP-000671. State register of medicines. [Electronic resource]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=872be3da-4673-4047-8931-a26680b74b96&t=. Accessed: 17.10.2019 (in Russ).
5. Senior M. After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? *Nature Biotechnology*. 2017; 35 (6): 491–492. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt0617-491>.
6. The state register of maximum selling prices. Neovascugen. [Electronic resource]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx?Torg=Neovascugen&Mnn=&RegNum=&Mnf=&Barcode=&Order=&PageSize=8&orderby=pklimprice&orderType=desc&pagenum=1>. Accessed: 17.10.2019 (in Russ).
7. Touchot N., Flume M. Early insights from commercialization of gene therapies in Europe. *Genes (Basel)*. 2017; 8 (2): 2–5.
8. Bundesausschuss G. Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015): IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen-oder ande [Electronic resource]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15_Geltende-Fassung_Talimogen-laherparepvec_D-237.pdf. Accessed: 17.10.2019.
9. FDA approves Imlygic (talimogene laherparepvec) as first oncolytic viral therapy in the US. Press release. [Electronic resource]. URL: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2015/10/fda-approves-imlygic-talimogene-laherparepvec-as-first-oncolytic-viral-therapy-in-the-us/>. Accessed: 17.10.2019.
10. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. Highly specialised technologies guidance. NICE. 2019. [Electronic resource] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11>. Accessed: 17.10.2019.
11. Pagliarulo N. Novartis secures NICE nod for Luxturna with discount offer. BioPharma Dive. [Electronic resource]. URL: <https://www.biopharmadive.com/news/nice-luxturna-gene-therapy-recommendation-novartis-discount/562211/>. Accessed: 17.10.2019.
12. Zolgensma cost: gene therapy funding expected to normalise over time/ Pharmaceutical Technology. 22.07.2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/zolgensma-cost/>. Accessed: 17.10.2019.
13. Almutairi A.R. et al. Economic Evaluation of Talimogene Laherparepvec Plus Ipilimumab Combination Therapy vs Ipilimumab Monotherapy in Patients with Advanced Unresectable Melanoma. *JAMA Dermatology*. 2019; 155 (1): 22–28.
14. Fleeman N. et al. Talimogene Laherparepvec for Treating Metastatic Melanoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35 (10): 1035–1046.
15. Zimmermann M. et al. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *Value Heal*. 2019; 22 (2): 161–167.
16. Johnson S. et al. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec vs Standard Care for RPE65 – Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 02186.
17. Malone D.C. et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J. Mark. Access & Heal. Policy*. 2019; 7 (1): 1601484.
18. Han X., Ni W. Cost-Effectiveness Analysis of Glybera for The Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency. *Value Heal*. 2015; 18 (7): A756.
19. Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. 2019; KR546/1. 164 s. [Electronic resource]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/766>. Accessed: 17.10.2019.
20. Luxturna (voretigene neparvovec) meeting of the cellular, tissue, and gene therapies advisory committee. FDA advisory committee briefing document. Spark Therapeutic. 2017; [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/108385/download>. Accessed: 17.10.2019.
21. Verhaart I.E.C. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jul 4; 12 (1): 124.
22. Familial lipoprotein lipase deficiency. U.S. National Library of Medicine. [Electronic resource]. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-lipoprotein-lipase-deficiency#statistics>. Accessed: 17.10.2019.
23. Transparency Committee Doctrine. Principles of medicinal products assessment and appraisal for reimbursement purposes. Haute Autorité de Santé. 2018; [Electronic resource]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/doctrine_de_la_commission_de_la_transparence_-_version_anglaise.pdf. Accessed: 17.10.2019.
24. Wenzl M., Paris V. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. OECD. 2018 [Electronic resource]. URL: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>. Accessed: 17.10.2019.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal processes. NICE. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/process>. Accessed: 17.10.2019.
26. How we make our decisions. Scottish Medicines Consortium. [Electronic resource]. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/>. Accessed: 17.10.2019.
27. Revised process – ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Scottish Medicines Consortium. [Electronic resource]. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/revised-process-ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>. Accessed: 17.10.2019.
28. Alipogene tiparvovec – Assessment according to §35a (para. 1., sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [Electronic resource]. URL: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32015001044&ID=32015001044>. Accessed: 17.10.2019.
45. Getting Ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. *Alliance Regen. Med*. 2019.
46. Slocumb T. et al. New payment and financing models for curative regenerative medicines. *Vivo Pharma Intell*. July/August. 2017.
47. Cook F., Slocumb T., Werner M. Regenerative Medicine Is Here: New Payment Models Key To Patient Access. *In Vivo (Brooklyn)*. 2018; P. 6.
48. Zalmoxis. European medicines agency. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis>. Дата обращения: 17.10.2019.

29. Talimogene laherparepvec – Extract of dossier assessment – Version 1.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016; September: 8.
30. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie). Gemeinsamer Bundesausschuss [Electronic resource]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/454/>. Accessed: 17.10.2019.
31. Glybera (alipogene tiparvovec), gene therapy. Brief summary of the transparency committee opinion. Haute Autorité de Santé. 2015; [Electronic resource] URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/glybera_summary_ct14224.pdf. Accessed: 17.10.2019
32. Luxturna (voretigene neparvovec). Transparency committee opinion summary. Haute Autorité de Santé. 2019; [Electronic resource] URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/luxturna_summary_ct17535.pdf. Accessed: 17.10.2019
33. Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. [Electronic resource] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/documents/appraisal-consultation-document>. Accessed: 17.10.2019
34. National Institute for Health and Care Excellence Final appraisal document. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. 2019.
35. Statement of Advice: talimogene laherparepvec (Imlygic) (No: 1248/17). *Scottish Medicines Consortium*. 2017.
36. Voretigene neparvovec (Luxturna). *Scottish Medicines Consortium*. [Electronic resource] URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uoi-a-smc2228/>. Accessed: 17.10.2019.
37. Bubela T., McCabe C. Value-engineered translation for regenerative medicine: meeting the needs of health systems. *Stem Cells Dev.* Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 2013; 22 (S1): 89–93.
38. Hampson G. et al. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J. Comp. Eff. Res. Future Medicine*. 2018; 7 (1): 15–28.
39. Morrow D., Ussi A., Migliaccio G. Addressing pressing needs in the development of advanced therapies. *Front. Bioeng. Biotechnol. Frontiers*. 2017; 5: 55.
40. Spoors J., Croft E., Walker A. Regeneration X: The payer perspective on gene therapy. *Br. J. Healthc. Manag.* MA Healthcare London. 2017; 23 (4): 158–166.
41. Daniel G. et al. Advancing gene therapies and curative health care through value-based payment reform. *Heal. Aff. Blog*. 2017.
42. Narayanan G. Translation and Reimbursement: The Twin Challenges for Cell and Gene Therapies Reflections of an Ex-Regulator. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2016 Sep; 27 (3): 93–5.
43. Mihos M., Faulkner E., Solutions E. Leveraging Real-World Evidence for Regenerative Medicine and Advanced Therapy Success Beyond the Regulator. *Redefining Drug Dev*. 2017; P. 20.
44. Marsden G. et al. Gene therapy: understanding the science, assessing the evidence, and paying for value. 2017.
45. Getting Ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. Alliance Regen. Med. 2019.
46. Slocumb T. et al. New payment and financing models for curative regenerative medicines. *Vivo Pharma Intell.* July/August. 2017.
47. Cook F., Slocumb T., Werner M. Regenerative Medicine Is Here: New Payment Models Key To Patient Access. *In Vivo (Brooklyn)*. 2018; P. 6.
48. Zalmoxis. European medicines agency. [Electronic resource] URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis>. Accessed: 17.10.2019.

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, руководитель Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Мусина Нурия Загитовна – к.фарм. н., доцент кафедры управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Минздрава России; заведующая научно-исследовательской Лабораторией оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; Researcher ID: C-8075-2018.

Лемешко Валерия Александровна – заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; лаборант-исследователь Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина России; аспирант кафедры фармакологии ОД ИФТиМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>. E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Антонов Артем Алексеевич – ведущий специалист отдела методического обеспечения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2084-4545>.

Горкавенко Филипп Васильевич – главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>; Researcher ID: A-8805-2017.

About the authors:

Vitaly V. Omelyanovskiy – MD, Dr Sci Med, Professor, General Director of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; Researcher ID: P-6911-2018; Scopus Author ID: 6507287753.

Nuriya Z. Musina – PhD (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor at the Department of management Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPA). Head of the HTA Research Laboratory of the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Head of Development, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; Researcher ID: C-8075-2018.

Valeriya A. Lemeshko – Deputy Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive Health Technology Assessment, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, of the Ministry of Health of the Russian Federation; Research assistant at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of Russia; Post-graduate student at the Department of Pharmacology, Educational Department of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>. Researcher ID: AAD-8959-2019 E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Artem A. Antonov – Lead Specialist, Department of Methodological Support for Comprehensive HTA, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2084-4545>.

Filip V. Gorkavenko – Chief Specialist, Department of Methodological Support for Comprehensive HTA, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>; Researcher ID: A-8805-2017.