

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Jozić

ODOBRVANJE I DOSTUPNOST ANTITUMORSKIH LIJEKOVA NA

PODRUČJU EUROPSKE UNIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 29.04.2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Zrinka Rajić, mag. pharm.
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić, mag. pharm.
3. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, mag. pharm.

Rad ima 75 listova.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru Ivanu Pepiću na stručnoj podršci pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom studiranja.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj provedenog istraživanja bio je napraviti pregled trenutnog stanja dostupnosti antitumorskih lijekova u državama članicama Europske unije, njihovog odobravanja te ustanoviti koji su najveći problemi, budući izazovi i ograničenja prisutni pri razvoju i stavljanju ovih lijekova u promet, njihovom lakšem i bržem otkrivanju te boljoj dostupnosti bolesnicima.

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima, pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada. Ciljana pretraga provedena je putem baza ScienceDirect, PubMed te Europske agencije za lijekove.

Rezultati

Tumor je genetska bolest koja može započeti bilo gdje u tijelu. Kod tumora se stanice počinju nekontrolirano dijeliti te se maligni tumor obično i širi, njegove stanice se otkidaju od primarne nakupine te odlaze u druga tkiva, limfu i krv. Tumor je peti uzrok smrtnosti u svijetu, a u Europskoj uniji dolazi do 25 % svih svjetskih slučajeva malignih oboljenja.

Pošto je zadnjih godina razvoj novih molekula i novih terapija stagnirao u pogledu novih otkrića, a i u pogledu prodaje antitumorskih lijekova, potrebno je da struka, akademska zajednica, regulatorna tijela i farmaceutske tvrtke udruže snage, harmoniziraju zahtjeve i vizije u svrhu poboljšanja preživljenja i na sveopću dobrobit građana, a uz istovremeno smanjenje troškova za zdravstvo te održiv zdravstveni sustav.

Prije nego što se antitumorski lijek uvede u rutinsku kliničku upotrebu, treba proći kroz brojna klinička ispitivanja, biti djelotvoran i siguran. Kliničke studije za antitumorske lijekove često su ograničene i teško se provode. Mjere za njihovu djelotvornost nisu strogo propisane, odluke o njegovom odobravanju moraju se donijeti s određenom dozom nesigurnosti. Zato je za donositelje odluka nužno balansirati između procjene djelotvornosti lijeka uz njegov trošak te mogućeg gubitka novca iz zdravstva koji se mogao koristiti za druge terapije s većom učinkovitošću. Proučeni su neki od sustava sakupljanja i praćenja informacija o kliničkim ishodima iz prakse te onih dobivenih od pacijenata u svrhu pravovremenog donošenja odluka o prihvaćanju inovacija te implementaciji u zdravstveni sustav. Donesene su razne regulative i smjernice čiji je cilj bio, uz davanje poticaja farmaceutskim tvrtkama za razvoj antitumorskih lijekova i lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti, poboljšanje i poticanje razvoja lijekova, kao i sveopća sigurnost pacijenata.

Kroz pregled noviteta uočena je potreba za daljnjim napretkom farmaceutske industrije, i ulaganjem u lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti, biološke lijekove, nanolijekove, lijekove dobivene iz biljaka i informacijske sustave uz istovremeni napredak smanjenja onečišćenja okoliša, razvitak boljih biomarkera i pretkliničkih ispitivanja te bolju ekstrapolaciju rezultata kliničkih studija.

Zaključak

Antitumorski lijekovi u Europskoj uniji nemaju prioritet kod ocjene dokumentacije i brzine odobravanja u usporedbi s lijekovima za terapiju drugih bolesti (tzv. neantitumorski lijekovi). Otprilike jednakom brzinom i s jednako stogim kriterijima se pregledavaju i odobravanju antitumorski kao i ne-antitumorski lijekovi, ali i *orphan* lijekovi prema *non-orphan* lijekovima. Ipak postoje određene razlike među vrstama primjedbi dobivenih od regulatornih tijela za antitumorske i ne-antitumorske lijekove.

Nakon odobrenja lijeka, vrijeme nakon kojeg će se on naći u prodaji i redovnoj upotrebi ovisi o puno čimbenika i razlikuje se od države do države. Ustanovilo se da je to vrijeme najkraće u Njemačkoj, Danskoj i Austriji, dok je najdulje u Španjolskoj, Italiji i Francuskoj. Dokazano je i nekoliko hipoteza u vezi dobivanja naknade za lijek i vjerojatnosti donošenja pozitivne odluke o stavljanju lijekova na liste u zdravstvenim sustavima. Jedina hipoteza koja nije dokazana jest da je broj pozitivnih odluka veći u državama koje imaju viši iznos po glavi stanovnika za zdravstvo.

Potrebno je ujednačiti sveeuropsku definiciju za inovaciju te mjere za procjenu njene kliničke vrijednosti za bolesnika i državu (eng. *Magnitude of Clinical Benefit Scale - MCBS*). Isto tako, zbog ubrzanja razvoja i odobravanja antitumorskih lijekova novije generacije, potrebno je utvrditi Smjernice i Regulativu za utvrđivanje biološke aktivnosti kompleksnih bioloških lijekova i protutijelo-lijek konjugata.

Pedijatrijska Regulatorna i Orphan Drugs Regulatorna zahtijevaju nadogradnju u svrhu poboljšanja koristi od antitumorskih lijekova i bolje uporabe resursa država i farmaceutskih tvrtki. Pedijatrijska Regulatorna treba iznova razmotriti zahtjeve za provođenje Plana pedijatrijskog istraživanja (eng. *Pediatric Investigation Plan - PIP*) za sve novoodobrene lijekove, dok kod Orphan Drugs Regulatorne treba točno definirati što je rijetka bolest, dati bolje poticaje farmaceutskim tvrtkama za razvoj, besplatne znanstvene savjete, ukinuti naknade, potaknuti razvoj *orphan* lijekova za pedijatrijsku skupinu te izuzeće od PIP-a za lijekove pedijatrijske skupine. Veliki potencijal ima PRIME program Europske agencije za lijekove čija je svrha ubrzati razvoj lijekova za područje neispunjene medicinske potrebe.

SUMMARY

Objectives

The aim of this work was to prepare an overview of the current availability of the oncological medicines through European Union, their approval procedure and also to detect major issues and problems, future challenges and limits in their development and marketing development and better availability of these medicines to the patients.

Materials and Methods

Literature was searched for object and research theme, authors and journal, starting from general ones towards specialized articles, which were selected according to their relevance. Search was performed through ScienceDirect, PubMed and EMA.

Results

Tumor is a genetic disease which can evolve anywhere in the body. Cells are starting to multiply uncontrolled, malignant tumor is spread, its cells are being separated from primary tumor and they leave to other tissues, blood.

Tumor is fifth most often cause of death in the European Union, 25 % of all tumor patients come from EU. Since last years drug development has stagnated in sight of new reveals and also in the view of sales, it is necessary that academic society and companies, regulatory bodies join their efforts, harmonize requirements and visions in the purpose of improvements for overall survival and welfare of citizens, parallel with reducing costs for sustainable healthcare systems.

Before antitumor medicine is introduced into routine clinical practice, it should pass through numerous clinical trials, be proven effective and safe, clinical studies for antitumor drugs are often limited and hard to perform and so are the measurements for their efficacy, decisions on their approval had to be made with certain uncertainty. Therefore, it is crucial for decision makers to balance between drug efficacy and its cost and possible loss from the healthcare system which could have been used for other, more effective therapies. Some of the systems for tracking information from clinical trials have been studied, also the ones received from patients in the purpose to evaluate innovations on time in order to implement them in the healthcare systems.

Numerous regulations and directives have been written in order to get incentives to pharmaceutical companies to develop antitumor medicines and orphan medicines, to improve and encourage drug development and patients safety. It has been noticed that the pharmaceutical industry has to invest and develop further into the orphan drugs, biological drugs, nanomedicines, plant derived medicines, information systems with progress of environmental impurity, development of better, more sensitive biomarkers and preclinical trials with better extrapolation of clinical trials results.

Conclusion

Antitumor medicines in the European Union do not have priorities while documentation being evaluated and in the time needed for their approval compared to non-antitumor medicines.

They are being evaluated and approved in similar time and with similar criteria as non-antitumor medicines and also like *orphan* medicines compared to *non-orphan* medicines.

There are certain differences between received deficiencies and objections from Agencies for antitumor and non-antitumor medicines. Once the medicine is approved, time needed for that same medicine to be sold and available to the patients is depended on many factors and is different from country to country. This time was shown to be shortest in Germany, Denmark

and Austria, while it was longest in Spain, Italy and France. Several hypotheses were proven in the view of getting incentive for medicine and its probability to be placed in health technology system. The only hypothesis which was not proven was that the number of positive outcomes is larger in the countries which have bigger amount for health per capita.

It is necessary to harmonize European definition of innovation and also measurements needed to evaluate clinical benefit of innovation for the state and for the patient (MCBS). It is needed for faster development and approval of antitumor medicines of newer generation to generate Directives and Regulations for confirmation of biological activity of complex biological medicines and antibody-drug conjugates.

Pediatric Regulation and Orphan Drugs Regulation have to be upgraded in order to improve use of antitumor drugs and better usage of resources of state for health care and pharmaceutical companies. Pediatric Regulation has to evaluate again requirements for Pediatric Investigation Plan for newly approved medicines, while the Orphan Drugs Regulation has to define what is a rare disease, give more incentives to pharmaceutical companies to develop medicines, give scientific advice for free, remove fees, give waiver for pediatric medicines. Great potential is noticed in PRIME scheme introduced by European Medicines Agency in the field of unmet medical need.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Izazovi farmaceutske industrije u istraživanju i razvoju novih molekula.....	1
1.2. Novi trendovi antitumorske terapije.....	3
1.2.1. Antitumorski nanolijekovi	3
1.2.2. Antitumorski lijekovi dobiveni iz biljaka	6
1.2.3. Utjecaj antitumorskih lijekova na okoliš	7
1.2.4. Trudnoća i antitumorska terapija	8
1.2.5. Prenamjena lijekova u antitumorske svrhe	8
1.2.6. Lijekovi za pedijatrijsku uporabu.....	10
1.2.7. Imunoterapija	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	16
3.1. Odobravanje antitumorskih lijekova	16
3.1.1. Orphan Drug Regulation i Pediatric Regulation	16
3.1.2. PRIME program	23
3.2. Pretklinička procjena sigurnosti i djelotvornosti lijeka	24
3.2.1. Procjena utjecaja antitumorskih lijekova na onečišćenje okoliša.....	27
3.3. Buduće <i>niše</i> razvoja antitumorskih lijekova	28
3.3.1. Prenamjena lijekova.....	28
3.3.2. Ostali potencijali	34
3.4. Odobravanje i pokrivanje troškova liječenja u zdravstvenom sustavu.....	35
3.4.1. HTA sustavi država	35

3.4.2. Mjere za procjenu učinkovitosti novih terapija.....	48
4. RASPRAVA.....	51
5. ZAKLJUČAK	54
6. LITERATURA.....	55
7. ŽIVOTOPIS	62

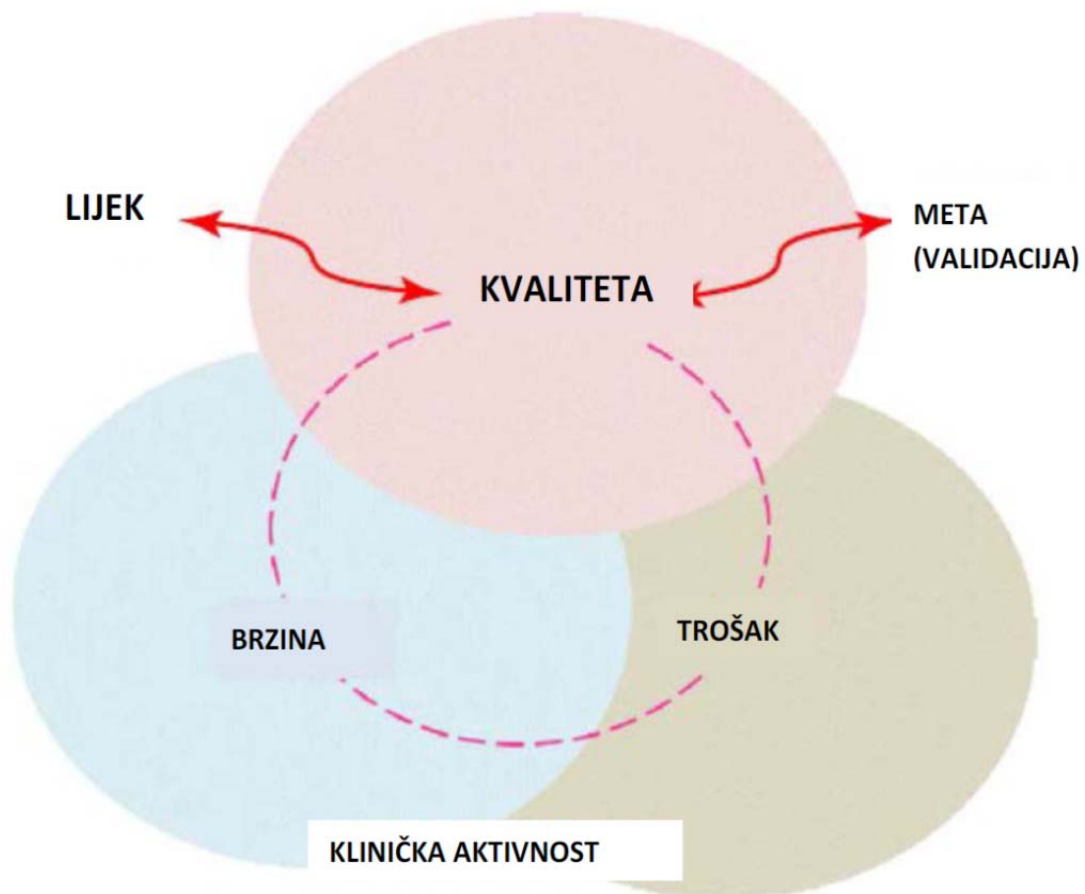
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Izazovi farmaceutske industrije u istraživanju i razvoju novih molekula

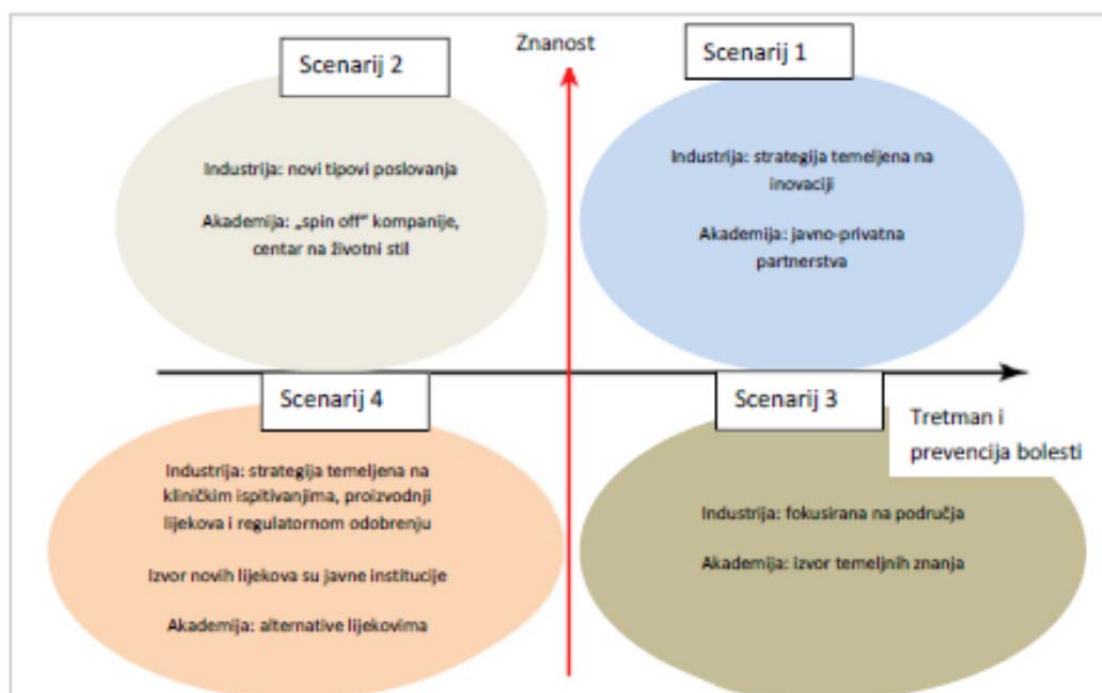
U novije vrijeme je zbog smanjenog broja otkrića novih molekula i velikog ekonomskog pritiska potrebno uočiti izazove farmaceutskog istraživanja i razvoja te implementirati nove strategije i razviti nove pristupe ili sisteme prema otkrićima (1).

Farmaceutske tvrtke trebaju iznaći načine da udovolje rastućim potrebama zdravstvenog sektora, ali i da bi mogle povratiti sredstva uložena u istraživanje i razvoj novih molekula. Moraju se boriti sa skorašnjim istecima patenata te sve manjim brojem dostupnih molekula koje bi bile „block-busteri“, tj. da su široko upotrebljavani te dobro prodavani ili da imaju vrlo visoku cijenu, a istovremeno iznjedriti molekule koje bi bile prve u klasi ili najviše moguće kvalitete da bi smanjili rizik od neuspjeha iste u kliničkim ispitivanjima na samom kraju razvojnog procesa. Na istraživanje i razvoj godišnje se troši oko 100 milijardi dolara, od čega oko 63 % odlazi na troškove kliničkih ispitivanja, a 32 % na troškove pretkliničkih ispitivanja. Ipak, zarada na novoodobrenim lijekovima je preko 1 milijarde dolara godišnje za 48 % novoodobrenih lijekova. Što se tiče pristupa u razvoju novih lijekova, oni se dijele na tzv. *target-based* pristup i fenotipski pristup. *Target-based* pristup i dalje ostaje primaran za razvoj antitumorskih lijekova (1).

Na slici 1 i 2 su prikazani mogući scenariji te novi pristupi budućem razvoju lijekova - povezivanje i bolja suradnja akademske zajednice i farmaceutskih tvrtki, harmonizacija ciljeva i pristupa, izgradnja univerzalnog informacijskog sustava za praćenje noviteta te edukacija svih sudionika procesa.



Slika 1. Prikaz međusobno povezanih aspekata istraživanja i razvoja pri donošenju odluka otkrića i razvoja lijekova (prilagođeno prema literaturnom navodu 1).



Slika 2. Potencijalni scenariji farmaceutskog razvoja (prilagođeno prema literaturnom navodu 1).

1.2. Novi trendovi antitumorske terapije

1.2.1. Antitumorski nanolijekovi

Vizija je da će primjena nanotehnologije imati veliki utjecaj na javno zdravlje i gospodarski razvoj europskih država. Nanolijekovi omogućavaju ciljano djelovanje lijeka, poboljšavaju topljivost i terapijski indeks lijeka te smanjuju imunogenost.

U Tablici 1 prikazani su razlozi za razumnu primjenu i pristup razvoju nanolijekova.

Najuspješnije i komercijalne tehnologije u području nanomedicine jesu liposomi, nanokristali, virosomi, polimerni terapeutici, nanoemulzije i nanočestice. U Europskoj uniji, većina nanolijekova koji se već nalaze na tržištu su farmaceutski oblici za parenteralnu primjenu.

NanoTherm (MagForce; Berlin) parenteralni je oblik temeljen na nanočesticama, a koristi se za terapiju čvrstih tumora i trenutno je u kliničkom ispitivanju (2).

Najstarija vrsta nanolijekova jesu liposomi. Prva liposomska formulacija doksorubicina kao antitumorskog lijeka stavljena je na tržište 1990-ih godina (Doxil ili Myocet) (2).

Doxil je PEG-ilirana liposomska formulacija doksorubicina, odobrena prvotno za Kaposijev sarkom, a novija indikacija uključuje liječenje raka dojke i jajnika. Ova formulacija ima značajno smanjenu kardiotsičnost u usporedbi s neuklopljenim doksorubicinom.

Poznat je i DepoCyt, liposomska formulacija citarabina koja koristi tehnologiju DepoFoam.

Mepact (Takeda) je liposomska formulacija mifamurtida (imunomodulator), za primjenu kod djece i adolescenata nakon operacije nemetastaziranog osteosarkoma.

Od skupine nanolijekova temeljenih na nanokristalima, poznat je primjer imunosupresiva sirolimusa, Rapamune (MSD). Njegova nanonizacija omogućava formulaciju tablete, čime se smanjuje i potrebna doza.

Sljedeća skupina nanolijekova su polimerni terapeutici, među kojima su najrazvijeniji oni koji sadrže PEG-protein konjugate namijenjene za parenteralnu primjenu u liječenju virusnih infekcija i tumora (npr. Renagel za liječenje hiperfosfatemije).

Od polimernih nanočestica kao skupine nanolijekova, jedini je registriran antitumorski lijek Abraxane (Celgene Europe), paklitaksel stabiliziran albuminom (2).

Od polimernih micela kao nanolijekova imamo primjer Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals) kao polimerne formulacije paklitaksela temeljene na micelama. U ovom obliku, paklitaksel ima manje nuspojave te veću djelotvornost od Taxola. Zasadu je registriran samo u Južnoj Koreji, u SAD-u je u fazi III kliničkog ispitivanja, dok će u Europskoj uniji vjerojatno biti registriran pod imenom Cynvilog.

Od ostalih skupina nanolijekova tu su virosomi, nanoemulzije te nanokoloidne formulacije sa željezom.

Značajan broj nanolijekova odobrava se u Europskoj uniji. Njihovo odobravanje još uvijek ide prema konvencionalnom regulatornom okviru, ali zahtijevaju se dodatna mišljenja stručnjaka u procjeni njihove učinkovitosti i sigurnosti. Veliki izazov je razvijanje „follow-on“ nanolijekova nakon isteka patenta inovatora. U slučaju procjene sličnosti nanolijekova, teško ju je regulatorno utvrditi zbog promjena u postupku proizvodnje koje mogu prouzročiti veliku razliku u sigurnosti i učinkovitosti lijeka. Općenito se smatra da treba za nanoslične lijekove primjenjivati ista pravila kao i za bioslične lijekove.

Kod donošenja regulatorne odluke za nanolijekove, ključan korak je odrediti kritična svojstva proizvoda koja bi predvidjela njegovo djelovanje *in vivo*.

Europska agencija za lijekove radi na poboljšanju metoda za procjenu dokumentacije o lijeku te mogućnostima financiranja istraživanja nanolijekova, omogućava znanstveni savjet te pomoć u protokolima za razvoj novih lijekova.

U skoroj budućnosti bi se i zdravstveni sustavi država članica Europske unije trebali suočiti s nanolijekovima koji će postati dio liste lijekova osiguravatelja.

Tablica 1. Prikaz razloga za razvoj nanoterapeutika (prilagođeno prema literaturnom navodu 2).

Perspektiva industrije	Perspektiva liječnika/ljekarnika
Poboljšana uporaba skupih (bio)farmaceutika Reformulacija lijeka uporabom inovativne zdravstvene tehnologije Maksimalni povrat novca iz ulaganja u istraživanje i razvoj	Učinkovitija i manje toksična terapija „Patient-friendly“ lijekovi Personalizirana terapija Pojednostavljeni terapijski postupci Ciljana terapija – ciljana meta Ubrzanje procesa ozdravljenja Poboljšanje suradljivosti bolesnika Poboljšana zdravstvena/ farmaceutska skrb
Perspektiva zdravstvenih sustava	Perspektiva bolesnika
Razumno propisivanje lijeka Ukupno smanjenje troškova liječenja Poboljšanje kvalitete usluge zdravstvenog sustava	Smanjenje učestalosti doziranja Minimalno invazivne metode primjene lijeka Poboljšani ishod terapije Smanjenje nuspojava Poboljšanje kvalitete života bolesnika

1.2.2. Antitumorski lijekovi dobiveni iz biljaka

Nakon 1990-ih godina došlo je do velikog smanjenja broja otkrića novih djelatnih tvari iz biljaka, za što je dijelom odgovoran i Nagoya protokol, koji nalaže očuvanje bioraznolikosti (3). Više od 50 % djelatnih tvari dobivenih iz biljaka su alkaloidi. Količine biljnog materijala potrebne za ekstrakciju vrlo malih količina djelatnih tvari su jako velike. Radi očuvanja okoliša i smanjenja troškova, neke djelatne tvari iz biljaka kasnije su dobivene sintezom ili polusintetski iz srodnih prirodnih proizvoda. Budućnost tih lijekova je u njihovom boljem proučavanju te pronalaženju načina za njihovo dobivanje

polusintetskim ili sintetskim putem dok se neki od njih mogu i prenamijeniti. Dobar primjer za to je antimalarik artemizinin dobiven iz biljke *Artemisia annua* (slatki pelin). Kasnije su uočena njegova antineoplastična svojstva, te se ispituje njegov potencijal u terapiji karcinoma.

Poznat je i primjer paklitaksela dobivenog iz pacifičke tise (*Taxus brevifolia*) koji stabilizira mikrotubule, sprječava nastajanje diobenog vretena i diobu stanice, a kasnije se dobivao polusintetskim putem (kao i docetaksel). Postoje još i vinkristin i vinblastin iz vrste *Catharanthus roseus*, iz kojeg su kasnije dobiveni vinorelbin, vinflunin i vindesin.

1.2.3. Utjecaj antitumorskih lijekova na okoliš

Utjecaj antitumorskih lijekova na onečišćenje okoliša zbog njihove povećane potrošnje raste svakim danom. U budućem razvoju i primjeni, biti će potrebno razmotriti i razne tvari upotrebljavane u proizvodnji, koje se mogu naći u rijekama i imati značajan mutageni i kancerogeni učinak na živi svijet.

Za procjenu onečišćenja rijeka može se računati njihova predviđena koncentracija u okolišu (eng. PEC – *Predicted Environmental Concentration*), a ta vrijednost može se računati čak i obzirom na razrjeđenje u rijekama (4).

Od proučavanih 78 lijekova na temelju njihove uporabe u razdoblju od 2010. do 2015. godine, njih 6 se izdavajalo po visokoj PEC vrijednosti, a to su mikofenolna kiselina, bikalutamid i hidroksikarbamid (inače jedni od najpropisivanijih lijekova 2015. godine) (4).

1.2.4. Trudnoća i antitumorska terapija

Veliki udio trudnica koje boluju od karcinoma liječi se isključivo operacijskim zahvatom bez kemoterapije i radioterapije (5). Stoga nije dovoljno dobro istražena primjena lijekova u trudnoći.

Učinci kemoterapije na prijevremeni porođaj i postnatalni razvoj djeteta ostaju zasada nedovoljno istraženi.

1.2.5. Prenamjena lijekova u antitumorske svrhe

Novo odobrenje za stavljanje u promet dobije samo oko 10 antitumorskih lijekova godišnje, pa su potrebni novi izvori mogućih terapija. Jedan od njih je prenamjena postojećih lijekova, koji se primjenjuju u potpuno drugoj indikaciji od one koja je inicijalno bila odobrena za isti lijek (6).

Više od 60 % od 35000 lijekova testirani su za više od jedne bolesti, a njih 189 od 35 000 za više od 300 bolesti (6-8). Prenamjena lijekova može dovesti do bržeg i jeftinijeg razvoja lijeka za nove bolesti ili dodatne indikacije, osobito za lijekove kod kojih je već utvrđen i dobro poznat pretklinički sigurnosni profil (najpoznatiji uspješni primjeri prenamjene lijeka su sildenafil, bupropion i talidomid). Lijekovi se najčešće prenamjenjuju za terapiju nekih oblika raka, infektivnih bolesti i boli.

Navest ćemo neke skupine lijekova koje se ispituju radi prenamjene: metformin; statini; selektivni modulatori receptora estrogena (eng. SERM - *selective estrogen receptor modulators*); antipsihotici i antidepresivi (klorpromazin, penfluridol, fluspirilen, litij); antimalarici (artemizinin i artesunat); antimikotici (mebendazol i itrakonazol); antivirusni lijekovi (ritonavir, nelfinavir); antibiotici (doksiciklin); nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) (ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, diklofenak, naproksen); te ostali lijekovi (leflunomid, disufiram, auranofin, talidomid). Neki

od navedenih psihofarmaka s potencijalnim antineoplastičnim djelovanjem prikazani su u Tablici 2.

Dobri rezultati su postignuti prenamjenom psihoterapeutika. Mehanizmi djelovanja nekih od psihoterapeutika su inhibicija histonske deacetilaze (valproična kiselina); zatim lijekovi koji djeluju preko dopaminskog puta (npr. tioridazin koji je antagonist dopamin receptora). Psihoterapeutici su inače visoko kancerogeni u pretkliničkim studijama.

Kod nekih bolesnica u kliničkim ispitivanjima sa shizofrenije zabilježen je i povećani rizik raka dojke za vrijeme uporabe psihoterapeutika općenito, što se tumači posljedicom učinaka povišene razine prolaktina uz uporabu psihoterapeutika, imaju tešku podnošljivost i puno nuspojava te je velika mogućnost interakcija lijekova (8). Ostaje bolje istražiti njihovu primjenu u antitumorske svrhe.

Tablica 2. Psihijatrijski lijekovi s potencijalnim antineoplastičnim djelovanjima (prilagođeno prema literaturnom navodu 8)

Djelatna tvar	Primarna indikacija	Primarni mehanizam djelovanja	Mehanizam antitumorskog djelovanja
Valproična kiselina	Bipolarni poremećaj, epilepsija	Blokada natrija, kalija i kalcija, inhibicija unosa GABA-e	Inhibicija deacetilaze histona preko histonske deacetilaze; indukcija diferencijacije i inhibicija angiogeneze
Fenotiazidi: klorpromazin; levomepromazin; tioridazin, olanzapin; pimozid	Shizofrenija; psihoza, antiemetik	Antagonisti receptora dopamina; antagonisti D2,D3, D4 receptora	Promocija diferencijacije matičnih stanica tumora kroz dopaminski receptorski put; inhibicija mitohondrijske DNA polimeraze i inhibicija sinteze ATP-a; ometanje homeostaze kolesterola
Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI): citalopram, fluoksetin; paroksetin; sertralin	Depresija; anksioznost; opsesivno-kompulzivni poremećaj	Inhibicija unosa serotonina	Smanjenje proliferacije i indukcija apoptoze u tumorskim stanicama

Djelatna tvar	Primarna indikacija	Primarni mehanizam djelovanja	Mehanizam antitumorskog djelovanja
Triciklički antidepressivi: imipramin; trimipramin; amitriptilin	Depresija; poremećaj pozornosti; hiperaktivnost; nesanica; kronična bol	Blokada serotoninskih i norepinefrinskih transportera	Inhibicija stanične proliferacije i indukcija apoptoze u raznim tumorskim stanicama; poboljšava učinkovitost drugih kemoterapeutika
MAO inhibitori: selegilin; fenelzin; tranilcipromin	Atipična depresija; panika; granični poremećaj osobnosti	Inhibicija monoamin-oksidge	Inhibicija važnog kromatinskog modifikacijskog enzima (BHC110/LSD1), koji demetilira histone

1.2.6. Lijekovi za pedijatrijsku uporabu

U novije vrijeme regulatorni okviri i zakoni potiču i razvoj antitumorskih lijekova za pedijatrijsku upotrebu, ali to ipak nije dovelo do značajnijih pomaka jer je pedijatrijska skupina mala i nije dovoljno isplativa farmaceutskim tvrtkama osim u vidu antibiotika, površinski aktivnih tvari za upotrebu kod prijevremeno rođene djece i cjepiva.

Djeca su se, uz trudnice, oduvijek isključivala iz kliničkih studija te se zato nalaze u opasnosti od *off-label* upotrebe lijekova, iako liječnici često ni nemaju drugog izbora terapije za djecu (9). Primjena lijeka izvan odobrenih uvjeta (eng. *off-label*) je svaka upotreba lijeka izvan odobrenih uvjeta, tako da posljedice uzimanja lijeka na taj način nisu poznate.

U Europskoj uniji 2007. godine na snagu je stupila Pedijatrijska Regulatorna. Prema njoj, tvrtkama koje razviju novi lijek za pedijatrijsku upotrebu dodjeljuje se svjedodžba o dodatnoj patentnoj zaštiti (eng. *Supplementary Patent Certificate* - SPC) – patentna zaštita na dodatnih šest mjeseci nakon isteka dvadeset godina redovnog patenta.

Ako je to bio lijek siročić (eng. *orphan drug*) onda uz redovnu zaštitu tržišta (eng. *Market Exclusivity*) od 10 godina dobiju i dodatne dvije godine zaštite tržišta (eng. *Pediatric*

Exclusivity – PedEx- for Paediatric orphan) (9). Patent je neovisna zaštita o kojoj brinu državni patentni uredi, dok su navedene mjere zapravo administrativne mjere koje agencije daju kao poticaje. Data exclusivity je razdoblje koje se počinje računati od datuma izdavanja rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet, a u tom razdoblju Regulatorno tijelo određene države ne smije uzeti u obzir na ocjenu dokumentaciju o lijeku za drugi biosličan ili generički lijek. Market Exclusivity je razdoblje zaštite tržišta u kojem druga tvrtka može imati svoj lijek registriran, ali ga do njegovog isteka ne smije prodavati.

Unutar ove Regulative, uveden je Pedijatrijski plan istraživanja, detaljni plan provođenja kliničke studije kod djece, koji se mora predati regulatornom tijelu puno prije predaje dokumentacije o lijeku za odobravanje lijeka, tj. prije završetka farmakokinetičkih studija (od 2015. godine, EMA je dala više od 840 pozitivnih mišljenja za PIP) (9).

Provođenje PIP-ova se često odgađa, otkazuje ili neuspješno zaključuje a zbog malog broja potencijalnih sudionika u ispitivanjima.

Uvelo se i odobrenje za stavljanje u promet lijeka s pedijatrijskom indikacijom i formulacijom (eng. PUMA – *Pediatric Use Marketing Authorisation*). Ako farmaceutska tvrtka dobrovoljno provede kliničko ispitivanje na djeci za lijek koji je odobren za upotrebu u istoj indikaciji kod odraslih, tada može dobiti dodatnih osam godina zaštite podataka i još dvije godine zaštite tržišta za novoodobrenu pedijatrijsku indikaciju.

Obradom podataka i usporedbom rezultata s onima iz SAD-a, utvrđeno je da je potrebna dorada regulative jer nije dovoljno poboljšala razvoj i dostupnost antitumorskih lijekova za djecu.

Pritisak raste na Europsku agenciju za lijekove (eng. *European Medicines Agency - EMA*) što se tiče opterećenja poslom u vezi pregleda i odobravanja novih Pedijatrijskih planova istraživanja kao i ponovne ocjene postojećih, što bi moglo rezultirati uvođenjem nove novčane naknade za tvrtke i nositelje odobrenja za ocjenu Pedijatrijskog plana

istraživanja. U SAD-u je stanje s poticajima tvrtkama nešto bolje, provođenje Pedijatrijskog plana istraživanja nije obavezno za odobrenje lijeka za pedijatrijsku upotrebu, već samo za indikaciju koja je prethodno odobrena kod odraslih (9).

Potrebno je razmotriti uvođenje novih poticaja farmaceutskim tvrtkama za provođenje kliničkih studija na djeci, dati prioritet ocjeni dokumentacije tih lijekova, dokumentirati upotrebu protutumorskih lijekova izvan odobrenih uvjeta, proučiti ekstrapolaciju rezultata s odraslih na pedijatrijsku skupinu te poticati bolju suradnju tvrtke i regulatornih tijela.

1.2.7. Imunoterapija

U novije vrijeme odobravaju se lijekovi velikog potencijala za imunoterapiju tumora. Jedni od njih su inhibitori kontrolnih točki imunološkog sustava (eng. ICI – *immune checkpoint inhibitors*), monoklonska protutijela koja ciljaju točno određene kontrolne točke imunološkog sustava organizma (10).

Oni potiču imunološki odgovor te promoviraju uklanjanje tumorskih stanica. Uklanjaju inhibitorne signale koji sprječavaju antitumorski odgovor T stanica organizma (11). Neki od njih odobreni su kao novi lijekovi za liječenje tumora, dok su ostali u kliničkim ispitivanjima. Prvi takav odobreni inhibitor je ipilimumab (CTLA-4 – citotoksični T-limfocit antigen-4) za liječenje uznapredovalog stadija melanoma. Pembrolizumab i nivolumab (PD-1 inhibitori – transmembranski protein za programiranu smrt) odobreni su za liječenje melanoma, tumora mjehura, bubrega, pluća, glave i vrata te Hodgkin-ovog limfoma. Pembrolizumab (Keytruda, Merck) odobren je za liječenje melanoma te tumora pluća. Spartalizumab (PD-1 inhibitor) je u razvoju za liječenje solidnih tumora te limfoma.

Unatoč njihovom uspjehu, samo mali udio bolesnika ima koristi od inhibitora kontrolnih točki imunološkog odgovora. Niska je stopa odgovora bolesnika na liječenje inhibitorima, a javljaju se i teške nuspojave povezane s imunološkim odgovorom kod nekih bolesnika.

Za budući razvoj ovakvog liječenja potrebno je razviti biomarkere koji bi predvidjeli odgovor bolesnika na inhibitore kontrolnih točki imunološkog sustava (10).

Druga nova imunoterapija obuhvaća tzv. CAR-T stanice (eng. CAR-T cells – *chimeric antigen receptor T cells*) ili kimerne antigen receptor T stanice. To su genetički izmijenjene T stanice koje stvaraju umjetne receptore T stanica. Kimerni antigen receptori su receptorski proteini izmijenjeni na način da T stanicama daju mogućnost djelovanja na specifični protein (12).

Kimerni su jer sadrže i funkciju vezanja antigena i aktivacije T stanica u jednom receptoru.

Liječenje CAR-T stanicama jest imunoterapija tumora s izmijenjenim CAR receptorima.

T stanice se prethodno prikupljanju ili od samog bolesnika ili od zdravog donora, genetički se izmijene te se primjenjuju bolesniku s ciljem uništavanja tumorskih stanica. Takvo liječenje omogućava personaliziranu antitumorsku imunoterapiju.

Rani razvoj CAR-T stanica usredotočio se na krvne tumore, solidni tumori pokazali su se kao teži cilj. U solidnim tumorima je identifikacija dobrih antigena izazovna jer se moraju eksprimirati na većini tumorskih stanica, ali ne i na većini zdravih stanica.

Također, CAR-T stanice teže stižu do masa solidnih tumora.

Odobreni CAR-T lijekovi su tisagenlecleucel (Kymriah) za liječenje akutne limfoblastične leukemije te aksikabtagen ciloleucel (Yescarta) za liječenje limfoma B stanica (12).

Oba lijeka su zadnja mogućnost liječenja oboljelima zbog zabilježenih ozbiljnih nuspojava. Pozitivan odgovor je brz, ali nije i dugotrajan. Uglavnom nakon tri do šest mjeseci dolazi do relapsa bolesti, dok 30 % oboljelih ima samo djelomičan odgovor na liječenje (13). Od nuspojava zabilježen je sindrom otpuštanja citokina te neurološka citotoksičnost i to kod oba odobrena lijeka (13).

Postoji i malo vjerojatna mogućnost da CAR-T stanice same postanu tumorske stanice zbog virusnih vektora korištenih u njihovoj proizvodnji. Potrebno je provoditi *follow-up* studije te primjenjivati mjere minimizacije rizika kod takvih lijekova.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je na temelju dostupnih literaturnih izvora izraditi pregled trenutnog stanja odobravanja i dostupnosti antitumorskih lijekova na području Europske unije kroz opis relevantnih problema i ograničenja pri stavljanju antitumorskih lijekova u promet i terapijsku primjenu u pojedinim državama članicama. U smislu dostupnosti antitumorskih lijekova proučavat će se vrijeme od davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet do njegove terapijske primjene te vrijeme određivanja cijene lijeka kao značajnog indikatora za početak njegove terapijske primjene. Proučavati će se kriteriji za donošenje odluke o uvrštavanju pojedinog antitumorskog lijeka na liste lijekova nacionalnih zdravstvenih sustava.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. Odobravanje antitumorskih lijekova

Vrijeme potrebno za razvoj novog antitumorskog lijeka znatno se produljilo, a ukupni troškovi povećali. Vjerojatnost odobravanja antitumorskog lijeka je 63 % prema 73 % za ne-antitumorski lijek s obzirom na pozitivna rješenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (14). S ciljem svrsishodnije ocjene dokumentacije i povećanja dostupnosti antitumorskih lijekova od iznimne je važnosti prilagoditi regulatorne okvire kao i razvijati buduće *niše* koje bi imale potencijal unaprijeđenja liječenja i postizanja očekivanih ishoda liječenja, u svrhu dobrobiti bolesnika, ali i održivosti zdravstvenih sustava i farmaceutskih tvrtki (15).

Postupkom odobravanja svi bi lijekovi trebali biti dostupni građanima svih država članica Europske unije. Međutim, dostupnost antitumorskih lijekova i vremensko razdoblje od davanja odobrenja do uvođenja lijeka u kliničku praksu znatno se razlikuje među državama članicama EU. U usporedbi s SAD-om, uvođenje novih lijekova u Europskoj uniji kasni 7,2 mjeseci, dok je u Japanu to razdoblje čak 25 mjeseci dulje u odnosu na Europsku uniju (14).

3.1.1. Orphan Drug Regulation i Pediatric Regulation

EC Regulation No 141/2000 donesena je 2000. godine u svrhu poboljšanja i poticanja razvoja lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti lijek siročić (eng. *Orphan drugs* – OD). Po definiciji su rijetke bolesti one koje zahvaćaju manje od 5 na 10 000 stanovnika (16, 17), ili od 6 do 8 % svjetske populacije.

30 % do 40 % svih lijekova sa statusom lijeka siročića su antitumorski lijekovi. Lijekovi siročići bi do 2020. godine trebali činiti 20 % svih lijekova na recept s 11,7 % godišnjeg rasta prodaje (18). Pronalaženje lijekova za rijetke bolesti nije financijski isplativo za farmaceutske tvrtke. Istraživanje takvih lijekova, kao i drugih novih lijekova, skupo je i dugotrajno, dok je provođenje kliničkih ispitivanja dodatno otežano zbog malog broja potencijalnih ispitanika.

Ako nije zadovoljen uvjet o prevalenciji određene bolesti, postoje još dvije mogućnosti da lijek dobije status lijeka siročića: 1) da za bolest ne postoji već odobrena terapija, a novi lijek će donijeti određenu korist za bolesnike; 2) razvoj novog lijeka tvrtki neće vratiti uložena sredstva, a potrebno ga je razviti. Cilj predmetne regulative bio je dati farmaceutskim tvrtkama određene novčane i druge poticaje u svrhu poticanja razvoja i odobravanja lijekova siročića, posebno za pedijatrijsku skupinu bolesnika.

Lijekovi siročići se također odobravaju centraliziranim postupkom pri EMA-i. Prije predaje dokumentacije o lijeku na ocjenu i odobravanje potrebno je da tvrtka od Odbora EMA-e za lijekove siročiće (eng. COMP - *Committee for Orphan Medicinal Products*) zatraži dodjelu oznake lijeka za rijetku i tešku bolest (eng. ODD – *Orphan Drug Designation*). U Europskoj uniji nije moguće dobiti ubrzanu procjenu dokumentacije o lijeku siročiću (16). U SAD-u je moguće dobiti ubrzanu ocjenu dokumentacije za lijek siročić i to unutar šest mjeseci umjesto uobičajenih deset mjeseci.

Orphan Drug Regulative nudi sljedeće poticaje: besplatnu pomoć nadležnog tijela prilikom izrade protokola za kliničku studiju, isplatu određenog iznosa sredstava za razvoj lijeka prije predaje dokumentacije na odobravanje, izuzeće od plaćanja regulatornih davanja ili popust pri plaćanju iznosa za odobrenje lijeka, besplatne znanstvene savjete, deset godina zaštite podataka (eng. *Data Exclusivity*), dvanaest godina za pedijatrijski lijek siročić (10 godina zaštite podataka (eng. *Data Exclusivity* plus 2 godine za *Market exclusivity*). Ako se isti lijek odobri za novu indikaciju, dobiva dodatnu godinu zaštite podataka.

U nekim državama članicama Europske unije postoji i financiranje istraživanja rijetkih bolesti na nacionalnoj razini (npr. Francuska, Njemačka, Mađarska, Italija, Nizozemska, Španjolska i Portugal).

Postoje određeni slučajevi kada se zaštita tržišta izuzima, a to su: ako originator da suglasnost za drugi lijek siročić za istu indikaciju, ako nositelj odobrenja ne može isporučiti dovoljne količine lijeka ili ako drugi prijavitelj dokaže bolju djelotvornost ili sigurnost te kliničku superiornost nad lijekom originatora.

Dodatna posebnost lijekova siročića je povećana učestalost uvjetnog odobrenja (19). Nakon određenog razdoblja, kada se dokaže sigurnost i djelotvornost, oni dobivaju redovno odobrenje (11, 19). U prosjeku čak i sedam godina nakon dobivanja uvjetnog odobrenja, 68 % uvjetno odobrenih lijekova siročića nema sve potrebne podatke za redovno odobrenje (20). Od svih lijekova s odobrenim statusom lijeka siročića samo njih 2 % ima indikaciju za pedijatrijsku upotrebu (rijetka maligna oboljenja specifična samo za djecu; primjerice, Votubia (everolimus) za terapiju astrocitoma te Isquette (unituxin) za liječenje neuroblastoma).

Ustanovljeno je i da lijekovi siročići i lijekovi bez statusa siročića imaju jednake šanse za odobravanje, 71 % za lijekove siročiće i 65 % za one koji to nisu (20). Jedino je uočeno da je veća prolaznost lijekova siročića iz područja hematologije od onih za solidne tumore. Postoje određene razlike u vrsti dobivenih primjedbi od regulatornog tijela te su antitumorski lijekovi siročići odobravani s manje strogim krajnjim točkama iz kliničkih ispitivanja. Od tri proučena područja iz kojih su stizale primjedbe – klinički razvojni plan, klinički ishod te medicinska potreba, za lijekove koji nisu lijekovi siročići najčešće primjedbe su bile nedostatak komparativne studije i izbor komparatora. Za lijekove siročiće primjedbe su bile uporaba *single arm trial* dizajna kliničke studije (ispitivanje na jednoj skupini bolesnika), manjak slijepe ili komparativne studije ili uporaba bibliografskih podataka umjesto novoprovodene kliničke studije. Osim toga, često je bio upitan izbor

kandidata za sudjelovanje u kliničkim studijama. Bilo je dopušteno uvođenje placebo kontrolne skupine tamo gdje nije postojala zamjenska terapija (20).

Kod primjedbi u kliničkom ishodu, EMA je zaključila da su u jednakoj mjeri klinički ishodi Faze III nedostatni ili neuvjerljivi i za lijekove siročiće i one koji to nisu. Sigurnosni profili lijekova siročića su bili upitniji (71 % za lijekove siročiće prema 47 % upita za lijekove koji to nisu). Ipak su se lijekovi siročići odobrivali uz davanje dodatnih mjera, npr. provođenje dodatnih studija ispitivanja i praćenja djelotvornosti i sigurnosti lijeka te provođenje Plana minimizacije rizika (eng. *Risk Minimization Plan* – RMP).

Kod primjedbi dobivenih iz medicinske potrebe više lijekova siročića se odobrilo uz uvjetno odobrenje (velika potreba za tom vrstom lijekova, nedostatak zamjenske terapije, mali broj prikladnih pacijenata za studije), ali statistički se ipak nisu odobrivali u većem razmjeru od lijekova koji nisu lijekovi siročići.

Za lijekove siročiće bi u svrhu poboljšanja ocjene bilo potrebno napraviti udruženi protokol za pomoć pri dizajnu studije te uvesti bolje biomarkere za ranu procjenu učinkovitosti terapije.

U Europskoj uniji je postotak odobravanja lijekova siročića samo 7 % za razliku od SAD-a gdje je 15,5 % (regulativa stupila na snagu 17 godina prije EU) od svih lijekova siročića koje je ocjenjivala EMA. Također, u Europskoj uniji je nakon stupanja na snagu opisane regulative broj odobrenih lijekova siročića porastao na 70 novoodobrenih lijekova (prije regulative bilo ih je 10). Dakle, *Orphan Drug* Regulativa imala je pozitivan učinak na razvoj novih lijekova, ali ne i onih za pedijatrijsku skupinu. Samo 30 % antitumorskih lijekova siročića u svom prvom europskom rješenju ima preporuku za pedijatrijsku skupinu, što znači da tvrtke prvo razvijaju lijek samo za odrasle da bi što prije vratile uložena sredstva, dok provođenje ispitivanja za određenu indikaciju za pedijatrijsku upotrebu kasni zbog Plana pedijatrijskog istraživanja. Tvrtke čak traže i izuzeće (*waiver*)

od provođenja Pedijatrijskog plana istraživanja, tvrdeći da se određena bolest uopće ne događa u djece.

Cilj je da se u Europskoj uniji daju ubuduće bolji poticaji tvrtkama za razvoj inovativnih terapija za djecu i adolescente, osim šestomjesečnog produljenja isključivog prava na prodaju u slučaju odobrenja indikacije za pedijatrijsku skupinu. Potencijalni ogledni primjer unaprijeđenja bi bio tzv. kupon za prioritarnu evaluaciju dokumentacije o lijeku (eng. *Priority Review Voucher*) po uzoru na SAD, pomoću kojeg FDA (eng. *Food and Drug Administration*) pregleda i ocijeni dokumentaciju o lijeku u roku od šest mjeseci umjesto uobičajenih deset mjeseci.

Pediatric Drug Regulation EC No 1901/2007 stupila je snagu 2007. godine s ciljem harmonizacije zahtjeva za razvoj lijekova za pedijatrijsku skupinu. Takvom regulativom osnovan je PDCO (eng. *Pediatric Committee*), povjerenstvo od 33 člana koje odlučuje o potrebi provođenja PIP-a.

Uvedena je obveza provođenja Pedijatrijskog plana istraživanja za sve nositelje odobrenja za novoodobrene lijekove, osim ako je EMA dala izuzeće od njegovog provođenja (21). Također, takvom regulativom se uvodi i PUMA – dobrovoljni razvojni put za *off-patent* proizvode koji bi htjeli i mogli imati odobrenje za pedijatrijsku uporabu. Time lijekovi koji pokrivaju indikaciju/e za isključivo pedijatrijsku skupinu, a već su bili odobreni, mogu dobiti osam godina zaštite podataka i 2 godine zaštite tržišta. Unatoč tome, PUMA još uvijek nije imala zadovoljavajući učinak (14).

Da bi se Pedijatrijski plan istraživanja odobrio, potrebno je prethodno predati zahtjev za njegovo odobrenje na EMA-u te Odboru za pedijatrijske lijekove.

Pedijatrijski plan istraživanja se treba predati na odobrenje puno prije nego što se zna išta o učinkovitosti samog lijeka kod odraslih (pri kraju farmakokinetičkih studija), što dovodi do ulaganja velikih sredstava za izradu plana koji se najvjerojatnije nikada neće provesti (20). Tvrtke koje uspješno dovrše Pedijatrijski plan istraživanja dobiju takozvani

SPC – *Supplementary Protection Certificate*, kojim imaju pravo isključivosti prodaje svog lijeka na tržištu u pedijatrijskoj indikaciji. U Europskoj uniji, Pedijatrijski plan istraživanja mora pokriti sve buduće uporabe novog lijeka (čak i za lijekove siročice za bolesti specifične u djece), dok je npr. u SAD-u to obvezno samo kod indikacije koja je već odobrena kod odraslih.

O Pedijatrijskom planu istraživanja raspravlja spomenuto povjerenstvo PDCO, raspravlja se četiri puta, na dane 30, 60, 90 i 120 (dani od predaje Pedijatrijskog plana istraživanja na ocjenu). Ako odluka o prihvatljivosti Pedijatrijskog plana istraživanja bude negativna i nakon ponovne ocjene, tvrtka ima pravo tužiti EMA-u (tvrtka Nycomed je dvaput neuspješno tužila EMA-u) (23).

Nenamjerne posljedice takve regulative i uvođenja Pedijatrijskog plana istraživanja jesu da se donose pretjerane odluke, djecu se uključuje u kliničke studije koje rijetko budu dovršene i rijetko rezultiraju korisnom terapijom za djecu, dok se pedijatrijski bolesnici i dalje liječe lijekovima izvan odobrenih uvjeta. Na stranicama EMA-e postoji lista izuzeća od obveze provođenja Pedijatrijskog plana istraživanja za određene bolesti.

2008. godine PDCO je opozvao izuzeće za melanom u pedijatrijskoj skupini bolesnika, što je izazvalo brojne rasprave i primjedbe o nelogičnosti i neosnovanosti takve odluke. Po mišljenju PDCO-a za takvu bolest postoji dovoljno oboljelih za provođenje kliničke studije. Pedijatrijskim bolesnicima s melanomom na takav je način oduzeta prilika da sudjeluju u više raznovrsnih studija i liječenju izvan odobrenih uvjeta koji su bili superiorniji od Pedijatrijskog plana istraživanja u kliničkom, znanstvenom i etičkom pogledu (23). Smatra se da je osnova za donošenje odluke bila pogrešna, jer je u razmatranje uzet zakonski/pravni okvir od 0 do 18 godina u koji spadaju sva djeca i adolescenti. Međutim, farmakokinetička svojstva lijekova se u djece starije od 15 godina uvelike približavaju farmakokinetičkim svojstvima odraslih osoba. Također, EMA je uzela u razmatranje sve bolesnike s melanomom do 40. godine starosti, kao i one od 15 do 19 godina na koje već otpada oko 40 % oboljelih. Ujedno, 75 % adolescenata je imalo

operabilni tumor bez sistemske terapije, tako da je zapravo ostalo samo 10 % svih oboljelih pacijenata na koje bi se Pedijatrijski plan istraživanja za melanom mogao primijeniti. Rezultat odluke su 2 prekinuta Pedijatrijska plana istraživanja (ipilimumab, vemurafenib), za neke se produljio rok za izvršenje (4 još traju). Ukupno ih je bilo pokrenuto 12, dok je čak 5 adolescenata umrlo tijekom provedbe (22).

2013. godine je PDCO opozvao i izuzeće od Pedijatrijskog plana istraživanja za akutnu mijeloičnu leukemiju (23).

Kako je uključivanje oboljelih u kliničke studije za pedijatrijsku populaciju uvijek niskog odaziva, na stranicama EMA-e postoji obrazac kojim tvrtke mogu dojaviti da neće uspješno dovršiti odobreni Pedijatrijski plan istraživanja, što ne mora značiti da se neće uspješno dovršiti registracija istog lijeka. Uvođenje obveze provođenja Pedijatrijskog plana istraživanja ne stavlja prioritet na terapiju pedijatrijskih tumora koji su općenito jako rijetki te ne može biti dovoljno pacijenata za sve kliničke studije, unatoč tome što se provode globalno (23, 24).

2018. godine se planira revizija Pedijatrijske regulative (još nije izdana revizija regulative). Zbog većeg obima posla PDCO-a i s novim i s nadopunjenim Pedijatrijskim planovima istraživanja, moguće je uvođenje naknada za njihovu evaluaciju ili zapošljavanje više osoba. PDCO-u bi se trebalo zabraniti miješanje u razvoj lijekova siročića, jer tvrtke koje ih razvijaju i istražuju imaju više saznanja i sredstava od samih članova PDCO-a. Rasprava o ishođenju rješenja za pedijatrijske lijekove bi se trebala provoditi samo između tvrtke i CMDh-a.

FDA koristi i tzv. oportunističke studije u kojima se bilježe i rezultati uporabe lijekova u djece izvan odobrenih uvjeta a da bi se dobile vrijedne informacije, dok EMA to još uvijek zabranjuje tvrdeći da je svaka uporaba lijeka izvan odobrenih uvjeta štetna. Također, bolesnika, roditelje i skrbnike treba u informiranom pristanku za sudjelovanje u studiji

bolje informirati o takvim studijama uz detaljno objašnjenje i navođenje zamjenskih te boljih terapijskih rješenja.

3.1.2. PRIME program

2016. godine EMA je pokrenula tzv. PRIME program (eng. *PRiority MEDicines*) u svrhu poticanja inovacija te poboljšanja razvojnog procesa lijekova za liječenje bolesti s neispunjenom medicinskom potrebom (eng. *Unmet medical need*), te njihove pravovremene dostupnosti bolesnicima (25).

Neispunjena medicinska potreba se definira kao stanje za koje ne postoji zadovoljavajuća metoda dijagnoze, prevencije ili liječenja u EU, ili ako i postoji, tada bi nova metoda liječenja/lijek imala veliku terapijsku prednost od postojeće (EC No. 57/2006).

Zahtjevi za dodjelu kvalificiranosti za PRIME program mogu se podnijeti EMA-i u ranoj fazi razvoja s dokazima o djelotvornosti i neškodljivosti lijeka te s dokazima o ispunjavanju zahtjeva za ostvarivanje statusa neispunjene medicinske potrebe.

PRIME program omogućava ranu i naprednu znanstvenu te regulatornu potporu razvoju lijekova za neispunjene medicinske potrebe (26).

Najčešće se zahtjevi za PRIME podnose s podacima iz Faze I kliničkih ispitivanja ili s kombiniranim podacima Faze I i Faze II.

Od pokretanja takvog programa, EMA je zaprimila ukupno 177 zahtjeva za dodjelu kvalificiranosti za PRIME, 36 zahtjeva (21 %) je prihvaćeno. Broj zahtjeva je stalan, u prosjeku se zaprima osam zahtjeva mjesečno, a zahtjevi su općenito dobre kvalitete (26). Zaprimljeni su zahtjevi za široki spektar terapijskih područja, ipak ih je najviše iz područja onkologije i hematologije. 83 % odobrenih zahtjeva odnosi se na rijetke bolesti, 44 % na pedijatrijsku skupinu, 40 % zahtjeva se odnosi na lijekove za naprednu terapiju (25).

Ukupno 22 od odobrenih 36 zahtjeva za PRIME program su dobila i znanstvene savjete EMA-e. Zahtjeve najčešće podnose male i srednje tvrtke, samo tri zahtjeva podnijele su znanstvene ustanove (26).

Nakon dvije godine programa, EMA je zaprimila i tri zahtjeva za odobravanjem dokumentacije o lijeku, a koja su prethodno prihvaćena u PRIME program (25).

Prikladni proizvodi ulaze u program prosječno tri godine prije predaje dokumentacije o lijeku na ocjenu EMA-i (26).

Glavni načini rada PRIME programa su uvodni sastanci klijenta i Agencije (eng. *kick-off meetings*) i po potrebi ostalih sudionika (npr. predstavnici HTA sustava), pružanje znanstvenih savjeta davateljima zahtjeva, dodjela odgovorne osobe po zahtjevu te potvrda mogućnosti ubrzane ocjene dokumentacije o lijeku u vrijeme predaje zahtjeva za ocjenom dokumentacije o lijeku (25).

3.2. Pretklinička procjena sigurnosti i djelotvornosti lijeka

Razvoj novoga lijeka bi se mogao uvelike ubrzati i pojačati njegova učinkovitost uz ranu uspješnu pretkliničku procjenu njegove sigurnosti i učinkovitosti. Stoga treba raditi i na poboljšanju tehnika pretkliničkih ispitivanja i testova kao i otkriću boljih i osjetljivijih biomarkera. Pri tome, treba biti što više u skladu s implementacijom tzv. pravila

3R (eng. *Reduce, Reuse, Recycle*) i s ICH S9 smjernicom za pretklinički razvoj novih molekula (27).

Cilj Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (eng. *The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use - ICH*) smjernice S9 (stupila na snagu 2010. godine) bio je skratiti vrijeme pretkliničkih studija za lijekove kod kojih se terapijske doze inače preklapaju s toksičnim

dozama, kao i smanjiti broj upotrebljavanih životinja u ispitivanjima. Od svih novoodobrenih lijekova, ICH S9 bila je primijenjena samo na njih oko 23,6 % (29).

Za tvrtke i istraživače koji sudjeluju u razvoju novoga lijeka, preporuča se rano i temeljito dizajniranje *in vitro* studija genotoksičnosti da bi se izbjegle pretkliničke studije s nepovoljnim rezultatima. ICH S9 smjernica ne preporuča testove kancerogenosti. Kod većine ispitivanih lijekova i dalje se primjećuje da su se provodile studije ponovljenog doziranja u trajanju duljem od preporučena tri mjeseca. Kao objašnjenje se navodi prekratko razdoblje od izdavanja ICH S9 da bi se uočili svi njeni učinci.

Kao izravne pozitivne posljedice ICH S9 smjernice navodi se prepolovljeni broj upotrebljenih životinja u studijama kancerogenosti (58,1 %), kao i stalan pad provedenih studija na životinjama (pad od 40,7 %). Kod ispitivanja genotoksičnosti nije bilo promjene.

Za daljnje poboljšanje utjecaja predmetne smjernice bilo bi potrebno nadopuniti ju s Pitanjima i odgovorima (eng. *Questions & Answers*). U budućnosti, napredak u pretkliničkim ispitivanjima bit će u *in vitro* modelima matičnih stanica, kulturama tkiva, *organ-on-a-chip* i *in-silico* modelima te raznim tehnikama -omika.

Kod procjene biološke aktivnosti bioloških i biosličnih lijekova, potrebno je poboljšati razvoj standarda za pretkliničko ispitivanje. Zbog prirode heterogenosti bioloških molekula te velike razlike u pretkliničkim strategijama i standardnim protokolima toksičnosti, pretklinički programi bi se trebali procjenjivati od slučaja do slučaja (28).

Također, potrebno je poboljšati i dalje razvijati regulatorne smjernice za testiranje biološke aktivnosti složenih bioloških molekula kao što su protutijelo-lijek konjugati (eng. ADC – *antibody-drug conjugates*) te bispecifična protutijela (eng. *bcAB*). Trenutno su na tržištu samo 2 bcAB-a te 4 ADC-a, dok je 30 bsAB-a i 59 ADC-a u istraživanju (28). Njihov razvoj koji je inače težak i dugotrajan, postaje još teži time što još ne postoje odgovarajući regulatorni okviri za njih.

Kod takvih lijekova ključno je odrediti mjesto vezanja na metu npr. metodom SPR–a (eng. *Surface Plasmon Resonance*) koja može izravno mjeriti sekvencijsko vezanje bispecifičnih protutijela. Kod bioloških lijekova moguć je i imunološki odgovor organizma. Ako se citotoksični lijek prerano otpusti iz konjugata s protutijelom može doći do značajne toksičnosti. Neujednačenost u omjeru lijek-protutijelo može dovesti do velikih varijacija u doziranju i raznolikosti serija lijeka.

U razdoblju od 2009. do 2017. godine samo je šest takvih lijekova dobilo odobrenje – četiri protutijelo-lijek konjugata, Kadcyła, Adcetris, Mylotarg i Besponsa te dva bispecifična protutijela, Removab i Blincyto.

Konjugat protutijela i citostatika Mylotarg je 2000. godine dobio ubrzano odobrenje FDA-a, ali ga je nositelj odobrenja Pfizer povukao zbog nedovoljne učinkovitosti i toksičnosti 2010. godine. Mylotarg je kasnije 2017. godine ponovno dobio odobrenje na osnovu dokazane učinkovitosti pri nižim dozama.

EMA je 2009. godine dala odobrenje bispecifičnom antitijelu Removab, ali je tvrtka Neovii Biotech GmbH povukla lijek s tržišta 2017. godine iz komercijalnih razloga.

Trenutna situacija s regulativom i smjernicama za biološke molekule je takva da ICH S9 sadrži jedno poglavlje o konjugatima, dok Smjernice *o proizvodnji i kontroli kvalitete monoklonskih protutijela i povezanih supstanci* (EMA, 2016.) uključuju upute o određivanju konjugacijskog mjesta i njegovog učinka na biološku aktivnost. FDA je 2011. godine izdala Smjernice za testiranje učinkovitosti bioloških lijekova.

Navedene smjernice ne obuhvaćaju bispecifična protutijela. Uočena je rastuća potreba za izdavanjem novih i dopunom postojećih pravilnika i smjernica koji će olakšati bržu i lakšu dostupnost takvih lijekova.

3.2.1. Procjena utjecaja antitumorskih lijekova na onečišćenje okoliša

Zbog sve veće učestalosti primjene i količine potrošnje antitumorskih lijekova nužno je obratiti pozornost na potencijalno onečišćenje okoliša i voda nusproizvodima antitumorskih lijekova te njihov dugotrajni mutageni i kancerogeni učinak na žive organizme.

U sadašnje su vrijeme u Europskoj uniji antitumorski lijekovi prijavljeni kao jedni od novih onečišćivača okoliša i njihove koncentracije u okolišu dostižu vrijednosti od stotine ng/L.

Proučavan je učinak 78 različitih antitumorskih lijekova na onečišćenje rijeka. Da bi se ocijenio njihov učinak, za svaku pojedinu tvar izračunavala se vrijednost predviđene koncentracije u okolišu (eng. *Predicted Environmental Concentration* - PEC) prema preporuci EMA-e, ako ona prelazi kritični iznos od 10 ng/L. Studija je uzela u obzir broj stanovnika, faktor razrijeđenja u rijekama te dostupne toksikološke podatke za identifikaciju komponenti s potencijalnim rizikom za vodeni okoliš.

Rezultati su pokazali da se od proučavanih i analiziranih 78 tvari njih 6 isticalo po povećanoj PEC vrijednosti. To su bili mikofenolna kiselina (imunosupresiv), hidroksikarbamid (liječenje rezistentne mijelocitne leukemije i melanoma) i bikalutamid (liječenje metastatskog tumora prostate) koji su imali najveću PEC vrijednost, čak i s obzirom na uračunato razrijeđenje u rijekama i vodama. Ostale tvari s najvećom PEC vrijednosti su kapecitabin (metastatski tumor dojke i debelog crijeva), prednizon i leflunomid (za liječenje reumatoidnog artritisa) (4).

3.3. Buduće niše razvoja antitumorskih lijekova

3.3.1. Prenamjena lijekova

Prenamjena lijekova (eng. *Drug Repurposing, Drug Repositioning, Drug Reprofilling, Drug Redirecting* ili *Drug Rediscovering*) definirana je kao razvoj novih upotreba lijeka izvan njegove inicijalno odobrene indikacije (6). Zadnjih godina prenamjena lijekova postala je aktualna jer farmaceutske tvrtke traže troškovno učinkovite načine razvoja novih lijekova, nadoknade velikih troškova razvoja i općenito manjeg stupnja uspješnosti razvoja novih lijekova.

Prenamjena lijekova može pomoći u razvoju novih terapija uz znatno niže troškove i u kraćem vremenskom razdoblju, jer je pretklinički i farmakokinetički profil tih lijekova već poznat.

Najpoznatiji uspješni slučajevi prenamjene lijekova su sildenafil (prvobitno za pulmonalnu arterijsku hipertenziju, kasnije za erektilnu disfunkciju), bupropion (prvobitno za depresiju, kasnije za odvikavanje od pušenja) i talidomid (prvobitno za jutarnju mučninu, kasnije za multipli mijelom).

Više od 60 % od 35 000 lijekova ispitani su u terapiji više od jedne bolesti, a njih 189 u terapiji više od 300 bolesti (ukupna su provedena ispitivanja na 4333 bolesti) (6).

Listu lijekova prema broju bolesti predvodi kortikosteroid prednizolon. Tablica 3 prikazuje lijekove koji su ispitivani u kliničkim ispitivanjima na najvećem broju bolesti, a izvan svoje primarne namjene za koju su odobreni. Lijekovi se najčešće prenamijenjuju za terapiju nekih oblika raka, infektivnih bolesti i boli. Lijekovi se obično prenamijenjuju za bolesti i indikacije koje se uvelike razlikuju od onih inicijalno odobrenih, tako da je prenamjena lijekova jedna od linija u budućem farmaceutskom razvoju.

Tablica 3: Lijekovi koji su najviše upotrebljavani ili ispitani na najvećem broju bolesti
(prilagođeno prema literaturnom navodu 6)

Nezaštićeno ime lijeka	Broj bolesti	Broj objavljenih članaka	Broj članaka o provedenim kliničkim studijama
Prednizolon	1340	8472	1541
Deksametazon	1317	8386	1990
Prednizon	1162	8388	1567
Metilprednizolon	1135	6664	1396
Interferon-alfa	879	17323	4924
Askorbatna kiselina	840	3579	746
Ciklosporin	838	6369	1288
Ciklofosfoamid	817	11086	2044
Hidrokortizon	809	3472	640
Metotreksat	798	12584	2166
Acetilsalicilatna kiselina	789	9072	2534
Vitamin E	787	3621	819
Heparin	779	8726	1416
Imunoglobulin G	692	4844	918
Indometacin	688	4520	1113
Etanol	688	4284	466
Lidokain	646	3800	1185
Doksiciklin	633	3058	977
Acetilcistein	627	2324	534
Adrenokortikotropni hormon	627	4149	266
Propranol	622	7079	1895

Neke od poznatijih skupina lijekova ispitivanih za prenamjenu su sljedeće:

antidijabetici (metformin); statini; selektivni modulatori receptora estrogena (eng. SERM - *Selective Estrogen Receptor Modulators*); antipsihotici i antidepresivi (klorpromazin, penfluridol, fluspirilen, litij, paroksetin, sertralin); antimikrobni lijekovi (artemizinin, artesumat), antimikotici (mebendazol, itrakonazol); antivirusni lijekovi (ritonavir, nelfinavir); antibiotici (doksiciklin); NSAIL (acetilsalicilatna kiselina, ibuprofen, diklofenak, naproksen); ostali lijekovi (leflunomid, disufiram, auranofin, talidomid) (7).

Acetilsalicilatna kiselina ima dokumentirani zaštitni učinak protiv kardiovaskularnih bolesti kroz inhibiciju enzima COX-1 (ciklooksigenaza-1), ali i antineoplastična svojstva budući da postoji veza između upale i pojave tumora.

U studijama je primijećen i smanjeni rizik od metastaziranja tumora. Sveukupna korist dugotrajne uporabe acetilsalicilatne kiseline bi mogla biti ugrožena činjenicom da ima dobro poznate nuspojave, poput gastrointestinalnog krvarenja (7).

Statini inhibiraju enzim HMG-CoA i mevalonatni put u sintezi kolesterola. Podaci ukazuju da je inhibicija HMG-CoA ujedno i mehanizam zaštite od tumora, jer ometanje gore navedenog procesa može biti razorno za progresiju razmnožavanja stanica te proliferaciju, čime pokazuje antineoplastična svojstva.

Neke od provedenih studija (observacijske studije i meta-analize odnosa pojavnosti tumora i primjene statina) ukazuju na to da je rizik pojavnosti od tumora zajedno s primjenom statina smanjen za 27 % (rak jetre i jednjaka) (7). Primjena antidijabetika metformina je povezana sa smanjenim rizikom pojavnosti tumora od 14 %, a smanjenje stope smrtnosti je bilo 30 %, dok se s primjenom drugih antidijabetičkih lijekova, npr. inzulinom, veže čak i povećan rizik i smrtnost od tumora (7). Korist metformina još se treba potvrditi i dokazati randomiziranim studijama.

SERM su selektivni modulatori receptora za estrogene, koji u nekim tkivima djeluju kao agonisti, a u drugim kao antagonisti receptora. Predstavnici skupine su tamoksifen i raloksifen.

Tamoksifen je originalno razvijen kao lijek za liječenje neplodnosti, ali je još od 1970-tih godina poznato da ima i antitumorska svojstva te je FDA 1998. godine odobrila tamoksifen kao preventivni lijek kod tumora dojke te kao lijek u terapiji tumora dojke, koji ima receptore za estrogen.

Drugi primjer iz ove skupine je raloksifen, kod kojeg je rizik od pojavnosti invazivnog tumora dojke smanjen za 76 % kod žena koje su ga koristile za liječenje osteoporoze

(MORE i CORE studija). Kasnija studija je dodatno dokazala da je upotreba raloksifena jednako učinkovita kao upotreba tamoksifena kod tumora dojke te da je još upotreba raloksifena povezana sa smanjenim rizikom endometrijskog tumora i s manje nuspojava. U SAD-u je raloksifen dobio dozvolu 2007. godine za prevenciju tumora dojke kod žena u postmenopauzi.

Klorpromazin je bio prvotno razvijen kao antimalarik, zatim kao antipsihotik za liječenje shizofrenije, da bi se 1972. godine uočilo da ima antineoplastična svojstva. Proučavan je u više od 30 tipova tumora, ima sinergističko djelovanje s tamoksifenom. U novije vrijeme je uočeno da klorpromazin ima bolji antimalarijski učinak zajedno s klorokinom. Studija iz ranih 1990-ih godina pokazala je da je pojavnost tumora prostate smanjena u pacijenata sa shizofrenijom liječenih klorpromazinom. Mehanizam njegovog djelovanja povezan je s promijenjenom ekspresijom nekoliko proteina povezanih sa staničnim ciklusom ili interakcijom s ovim proteinima, uz ometanje mitohondrijskih procesa. Ostali primjeri su penfluridol i fluspirilen (7).

Litij je tradicionalno bio upotrebljavan u terapiji depresije i manične depresije. On utječe na inhibiciju glikogen-sintaze-kinaze 3, koja uvelike utječe na više staničnih funkcija. Litij mijenja i otpuštanje neurotransmitera, mijenja aktivnost nekoliko fosfoproteina i direktno inhibira inozitol monofosfatazu koja je važna za signaliziranje kroz G-protein receptore. Kod tumora debelog crijeva litij je smanjio metastaziranje (7).

Klorokin je antimalarik, ali uspješniji u uporabi od klorpromazina. Klorokin kao slaba baza ima svojstvo da ulazi u hranidbenu vakuolu parazita, gdje dolazi do protoniranja lijeka, čime se on zadržava u vakuoli te inhibira polimerizaciju hemozoina. Klorokin ima i protutumorsko djelovanje, te se nalazi u više kliničkih studija (6). Ostali psihotropni lijekovi, osim spomenutih litija i klorpromazina, također imaju dugu povijest kliničke primjene i podnošljivu sigurnost te su puno upotrebljavani kao dobri primjeri za prenamjenu lijekova (8).

Poznati primjeri ispitivanih antipsihotika i antidepresiva su: olanzapin, tioridazin, pimozid, paroksetin, sertralin. Trenutno se u kliničkim ispitivanjima nalaze još valproična kiselina i tioridazin (8).

Artemizinin je antimalarik izoliran iz biljke *Artemisia annua*. Njihovo djelovanje se pripisuje i reakcijama njihove endoperoksidne grupe s Fe^{2+} iz hema razgrađenog hemoglobina u inficiranim crvenim krvnim stanicama. Artesunat je srodan lijek artemizininu te je opsežno proučavan u prenamjeni lijekova. Povezuju ga s antiangiogenim učinkom te modulacijom otpornosti na lijek u raznim tumorskim staničnim tipovima *in vitro* i *in vivo* u kombinaciji sa sorafenibom i gemcitabinom. Antiproliferativni i proapoptotski učinak artesunata pronađen je u limfomu i mijelomu, kao i u jetrenim tumorskim stanicama (7).

Mebendazol se koristi kod parazitskih infekcija, inhibira polimerizaciju tubulina.

Mebendazol je inhibirao rast plućnih tumorskih stanica *in vitro*, dok se normalne stanice nisu promijenile, a angiogeneza je također bila inhibirana. Kod bolesnika s metastaziranim tumorom debelog crijeva, mebendazol se primjenjuje nakon povratka bolesti iza primarne i sekundarne terapije.

Itrakonazol je protugljivični lijek, inhibira enzim 14- α -lanosterol demetilazu koji je važan za sintezu kolesterola. Inhibira i angiogenezu, ali postoje i određene kontraindikacije za njegovu primjenu, kao što su interferencija s ostalim antitumorskim agensima, npr. protutijelom rituksimabom (7).

Antivirusni lijek ritonavir inhibira progresiju staničnog ciklusa, inducira apoptozu i mijenja metabolizam različitim mehanizmima. Jedan od njih je inhibicija transportera glukoze GLUT4, budući da mnoge tumorske stanice ovise o pojačanom metabolizmu glukoze.

Antibiotik doksiciklin inhibira rast tumorskih stanica u osteosarkomu i tumoru prostate (7).

Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju dokazanu upotrebu u preventivi pojavnosti tumora kao i učinkovitosti u liječenju postojećih tumora, inhibirajući COX1 i COX2 enzime. Inhibicija COX1 enzima dovodi do uobičajenih nuspojava ovih lijekova kao što su krvarenja, dok je inhibicija COX2 povezana s mnogim željenim djelovanjima ovih lijekova.

Ibuprofen je neselektivni COX inhibitor, kod tumora se pokazalo da inhibira rast tumorskih stanica prostate. *In vitro* studije na tumorskim stanicama adenokarcinoma su pokazale i antiangiogeni učinak ibuprofena, njegovu indukciju apoptoze tumorskih stanica i smanjenje stanične proliferacije kao i izmijenjenu ekspresiju gena vezanih za tumore (p53, PCNA).

Naproxen je neselektivni COX inhibitor koji inhibira staničnu proliferaciju, pokreće apoptozu te smanjuje mogućnost metastaziranja. Antitumorska svojstva naproksena su uočena u *in vitro* i *in vivo* kod leukemije, tumora dojke, debelog crijeva, mjehura i osteosarkomu (7).

Lijekovi iz ostalih skupina koji su se izdvojili u ispitivanjima i studijama prenamjene lijekova su imunomodulator leflunomid, upotrebljavan kod reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Nekoliko prekliničkih studija pokazalo je da leflunomid inhibira rast, ometa stanični ciklus i inducira programiranu smrt stanica (apoptozu). Leflunomid inhibira kinaznu aktivnost receptora faktora rasta i interferira sa sintezom pirimidina u normalnim i tumorskim stanicama. Auranofin je kompleks sa zlatom koji se koristi u liječenju artritisa. Prije nego što je dobio odobrenje od FDA za svoju trenutnu upotrebu, uočena su njegova antitumorska svojstva, a to je indukcija apoptoze. Auranofin inhibira redoks enzima što vodi do oksidativnog stresa i stanične smrti (7).

Talidomid je derivat glutamatne kiseline i originalno je bio sedativ i antiemetik u trudnoći. Povučena je 1961. godine zbog teških teratogenih učinaka. 1998. godine ga je FDA

odobrila za liječenje jedne vrste leproze. 2006. godine ga FDA odobrava za liječenje novo dijagnosticiranih multiplih mijeloma zajedno s deksametazonom (7).

Talidomid mijenja brojne signalne puteve koji su inače disregulirani u tumorskim stanicama. Ali, kod čvrstih tumora rezultati nisu bili toliko dobri kao što se očekivalo. Skromni rezultati zabilježeni su kod Kapozijevog sarkoma, tumora bubrežnih stanica i glioma. Pokazuje obećavajuće rezultate kod hormonski ovisnog tumora prostate. Ipak, ispitivanja s talidomidom ometa činjenica da ima teratogeni učinak (8).

Neki od mehanizama djelovanja antipsihotika su inhibicija histonske deacetilaze (primjer je valproična kiselina) te antagonizam dopaminskih receptora (primjer je tioridazin). Molekularni mehanizmi djelovanja antipsihotika na tumore se tek trebaju detaljno istražiti.

Antipsihotici i antidepresivi imaju tešku podnošljivost, provođenje kliničkih studija na psihijatrijskim bolesnicima je kontroverzno, velika je i mogućnost pojave antagonizma lijekova a imaju i puno nuspojava. Talidomid i raloksifen su već dobili odobrenje za terapiju mijeloma i tumora dojke, a metformin, acetilsalicilatna kiselina i statini se koriste i kod drugih indikacija, što bi trebalo povećati vjerojatnost dobivanja rezultata o njihovoj definitivnoj ulozi u liječenju tumora. Dobro poznavanje uporabe ovih lijekova u drugim indikacijama i njihovim mehanizmima rada te nuspojavama može pomoći u otkrivanju najboljeg puta za njihovu prenamjenu u antitumorske svrhe.

3.3.2. Ostali potencijali

Budućnost razvoja novih lijekova i terapija može biti u vidu ekstrapolacije dobivenih rezultata iz klinike s odraslih na pedijatrijsku skupinu, uporaba precizne i personalizirane medicine, suradnja farmaceutskih tvrtki i regulatornih tijela.

3.4. Odobravanje i pokrivanje troškova liječenja u zdravstvenom sustavu

3.4.1. HTA sustavi država

Zbog troškova zdravstvenih sustava koji neprestano rastu, postalo je nužno i kritično balansirati između ulaganja u inovacije i potrebe za održivošću proračuna zdravstvenog sustava države. Balansiranje i proces donošenja takvih teških odluka je postalo globalni problem.

Europsko društvo za medicinsku onkologiju (eng. *European Society for Medical Oncology* - ESMO) i Europsko društvo za radioterapiju i onkologiju (eng. *European Society for Radiotherapy and Oncology* - ESTRO) traže konzistentniji pristup u procjeni novih medicinskih postupaka, predlažu mjere za procjenu kliničke dobrobiti (eng. *Magnitude of Clinical Benefit Scale* - MCBS), u koje nisu uvrštena izvješća, doživljaji i iskustva pacijenata. Ipak bi se trebala razmotriti i nužnost stvarnih podataka koji su od kritične važnosti za kontinuitet kliničkog istraživanja, posebno kod rijetkih i pedijatrijskih tumora. MCBS bi trebale biti ujednačena mjerila za procjenu kliničke koristi novoodobrenih lijekova i terapija čime bi se ujednačila i dostupnost lijekova bolesnicima među državama članicama Europske unije (29).

U razvoju i implementiranju inovacija može doći do raznih barijera na različitim koracima i razinama – od kliničkih studija, regulatornih tijela, određivanja cijene lijeka, uvođenja lijeka u zdravstveni sustav. Na nivou svake države uspostavlja se sustav procjene zdravstvenih tehnologija tzv. (eng. *Health Technology Assessment sustav* - HTA), čija zadaća je osigurati ocjenu novih lijekova i medicinskih postupaka koji će omogućiti najbolju moguću skrb pacijenata i osiguranika zdravstvenog sustava neke države, a da ne budu zakinuti za bolje i djelotvornije liječenje. Zadaća HTA sustava pojedine države je osigurati lijekove koje će zdravstveni sustav države pokrivati financijski za svoje osiguranike kroz osnovne i dopunske liste lijekova te farmakoekonomski procijeniti vrijednost nekog lijeka ili medicinske inovacije (30). Financijska sredstva se osiguravaju

na temelju različitih dokaza, često samo kroz izravni utjecaj nove terapije te njezin trošak. Uglavnom se ne razmatraju uštede zbog skraćenih bolovanja i manje nuspojava neke nove terapije.

Postoje ipak i velike razlike u sustavu financiranja među državama članicama Europske unije, što uzrokuje nejednakost u pristupu lijekovima među bolesnicima raznih članica. Čak se ponegdje odluke o stavljanju lijekova na listu donose na razini lokalne samouprave (primjer Švedske). U nekim se državama odluke donose isključivo na temelju dokaza o učinkovitosti lijeka (eng. *coverage with evidence*).

U Njemačkoj je lijek dostupan na tržištu za bolesnika čim se odobri, dok se u Danskoj i Austriji nalazi na tržištu obično od 2 do 3 mjeseca nakon odobravanja (31).

Nasuprot tomu, u Španjolskoj, Francuskoj i Italiji postoji odgoda od čak godinu dana od odobravanja lijeka do njegovog uvođenja u zdravstveni sustav. Tablica 4 prikazuje razlike u vremenu/danima koje prođe do odobrenja lijeka u pojedinim državama članicama.

Slika 3 prikazuje srednju vrijednost vremena potrebnog od odobrenja lijeka od strane Europske komisije do stavljanja istog lijeka na listu lijekova, također po državama članicama.

Osim centraliziranih HTA sustava, postoje i utjecajna regionalna tijela (Italija, Španjolska, Švedska). Svaka HTA procjena uključuje pet faza: pretraga područja, određivanje teme, prikupljanje i procjena dokaza, određivanje te procjena odluke i financiranja.

Svaka država donosi odluke o stavljanju lijekova na liste ne samo po rezultatima kliničkih studija već i po posebitostima svoje države, npr. prevalencija bolesti, dostupnost već odobrene zamjenske terapije. Ponegdje postupak donošenja odluke moraju pokrenuti sami proizvođači, drugdje to čini sustav/država, ponegdje se to radi nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim državama se o cijeni lijeka pregovara tijekom donošenja HTA odluke, a negdje nakon donošenja odluke, kroz dva različita procesa.

U Hrvatskoj, prema Zakonu o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18), najveću će preporučenu cijenu lijeka određivati HALMED (Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode), a dosada je to bio HZZO (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje), Pravilnik još nije donesen te je trenutno cijeli postupak blokiran. Nositelj odobrenja podnosi zahtjev HZZO-u za stavljanje lijeka na listu lijekova (osnovna lista ili dopunska lista lijekova). HZZO i nositelj odobrenja raspravljaju o cijeni/dogovaraju cijenu lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ako cijena lijeka nije dogovorena, lijek ide na dopunsku listu lijekova. Ranije se godišnje izdavala lista lijekova s referiranim cijenama lijekova (cijene korigirane prema referentnim državama). Referentne države prema kojima se u Hrvatskoj donose odluke o tržišnim cijenama lijekova su Italija, Slovenija i Češka.

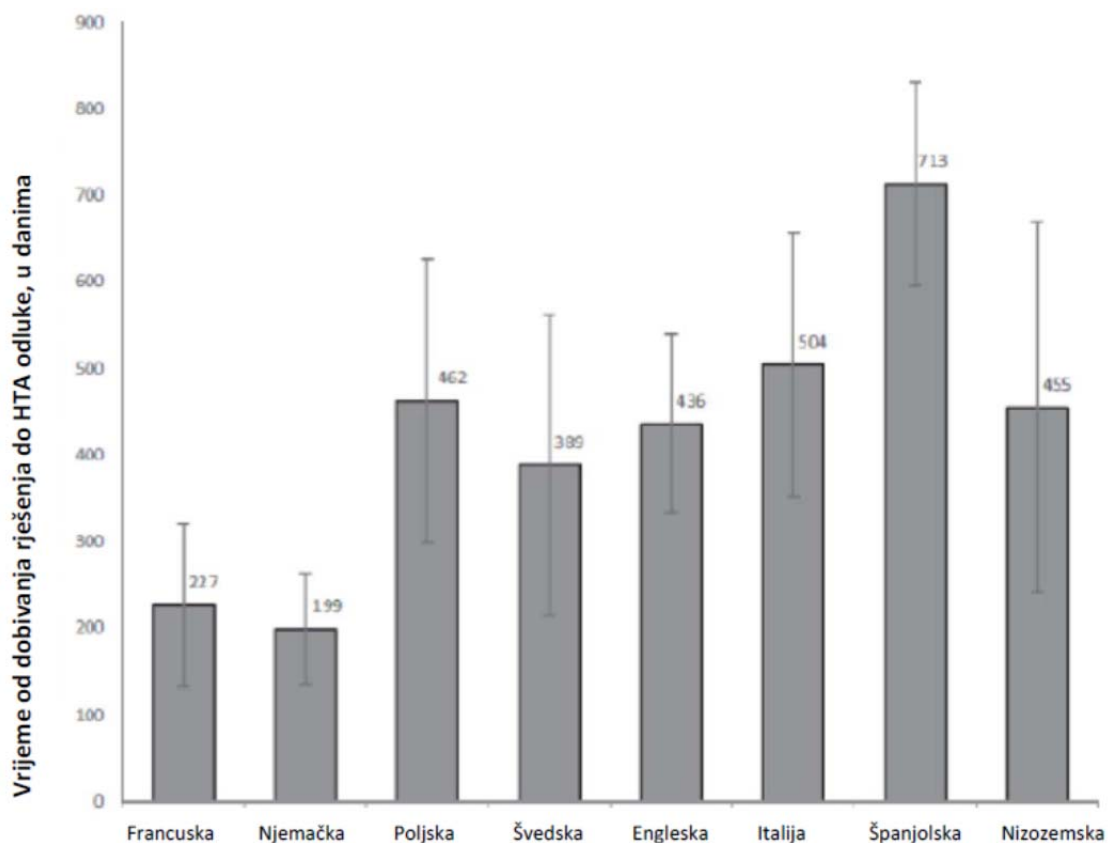
Cijene antitumorskih lijekova su jako porasle zadnjih desetak godina dok je rast prodaje usporen. Glavni problem kod donošenja odluka oko stavljanja antitumorskih lijekova na listu je što se u trenutku donošenja odluke ne zna prava vrijednost lijeka. Neki od njih se u kliničkoj praksi pokazuju boljima nego što su bili u kliničkim ispitivanjima, tako da se odluka uvijek donosi s određenom dozom nesigurnosti.

Pretragom literaturnih podataka utvrđeno je da HTA sustavi nisu dovoljno transparentni. Najbrži sustav donošenja odluka imaju Njemačka (uz fiksni rok za procjenu od 93 dana za dodatno tijelo – IQWiG) i Francuska, dok je najsporiji u Italiji.

Tablica 4. Razlike u vremenu (u danima) do pristupa lijeka na tržištu po državama (prilagođeno prema literaturnom navodu 31).

Država	Agencija	Objavljeni Pravilnici koji podupiru predaju	Objavljen rok za HTA i odluke za listu lijekova	Je li Agencija inicira predaju	Službeni opoziv	Rasprava o cijeni?	Pravno vezanje odluka za listu lijekova
Engleska	NICE	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Francuska	HAS	Da	Da	Ne	Da	Ne	Da
Njemačka	IQWiG; G-BA	Da	Da	Ne	Ne	Ne	Ne
Italija	AIFA	Ne	Da	Ne	Da	Da	Da
Poljska	AOTM	Da	Da	Ne	Da	Da	Ne
Španjolska	AEMPS	Ne	Da	Da	Da	Ne	Da
Švedska	TLV	Da	Da	Ne	Da	Da	Da
Nizozemska	ZINL	Da	Da	Ne	Ne	Ne	Ne

U Njemačkoj i Francuskoj ekonomski čimbenici nisu bili ključni u procesu donošenja odluka. Treba imati na umu da sustavi nisu dovoljno transparentni, podaci znaju biti i kontradiktorni, a na same odluke utječu drugi čimbenici poput političke i socioekonomske situacije u državi, proračuna te posebnosti lijeka (31).



Slika 3. Prikaz srednje vrijednosti vremena potrebnog od odobravanja lijeka na EMA-i do njegovog stavljanja na listu lijekova (prilagođeno prema literaturnom navodu 31).

Odluke država o naknadama za lijek za koje će cijena lijeka biti umanjena za bolesnika mogu biti negativne, pozitivne s ograničenjima ili pozitivne (31). Naknada za lijek nije i cijena lijeka.

Proučene su i neke od hipoteza oko zdravstvenih sustava i procesa donošenja odluka. Prva hipoteza je da je broj pozitivnih odluka veći u državama sa socijalnim zdravstvenim sustavom nego u onima s poreznim zdravstvenim sustavom.

Druga hipoteza je da je veći broj pozitivnih odluka u državama s većim iznosom izdvojenim za zdravstvo po glavi stanovnika. Treća hipoteza jest da je veći broj pozitivnih

odluka za lijekove s većim *cost-effective* indikacijama (indikacija za koju je procijenjena isplativa vrijednost kroz analizu troškovne učinkovitosti).

Četvrta hipoteza jest da bi bio veći broj odluka za lijekove za koje je Nacionalni zavod za kliničku izvrsnost (eng. *National Institute for Clinical Excellence* – NICE) donio pozitivnu odluku.

Peta hipoteza bila je da je veći broj pozitivnih odluka za lijekove za koje prethodno nije bila potrebna ekonomska procjena, a šesta da se tijekom ekonomske krize smanjio broj pozitivnih odluka te povećao broj pozitivnih odluka s restrikcijama.

Od navedenih postavljenih hipoteza dokazane su sljedeće: točno je da je u državama sa socijalnim zdravstvenim sustavom više pozitivnih odluka; točno je da je veća stopa pozitivnih odluka za lijekove s pozitivnom *cost-effective* indikacijom (procjenjuje se pomoću ICER mjere). ICER mjera (eng. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*) jest pojedinačni omjer isplativosti kada se računa omjer između razlika u troškovima terapija te učinaka dviju terapija, odnosno razlika troškova podijeljena s razlikom ishoda dviju terapija. *Cost-effective* indikacija jest indikacija lijeka koja je procijenjena kroz jednu od ekonomskih kategorija upotrebljivanih za analizu troškovne učinkovitost a može se izraziti i kao omjer (ICER mjera). Dokazana je i hipoteza da je vjerojatnija pozitivna odluka za one lijekove za koje je NICE dao pozitivnu odluku. Ujedno je dokazano i da je manja vjerojatnost pozitivne odluke ako je za nju prethodno bila potrebna ekonomska procjena.

Hipoteza o globalnoj ekonomskoj krizi također je dokazana, porastao je broj negativnih odluka, kao i pozitivnih s restrikcijama.

Nije dokazana hipoteza da je veća stopa pozitivnih odluka u državama s većim iznosom po glavi stanovnika izdvojenim za zdravstvo.

Potrebno je naglasiti da se pozitivne odluke o stavljanju antitumorskih lijekova na listu lijekova donose i za *non-cost effective* lijekove, kao što su lijekovi siročići.

Glavno ograničenje takvih istraživanja i usporedbi je što nisu u svim državama javno dostupni podaci o listama lijekova, ili ako jesu, ne daju dovoljno podataka.

Nadalje, te su hipoteze proučavane pojedinačno, ali među njima postoji i mogućnost korelacije.

Najbolje definirane HTA sustave među državama članicama EU imaju Njemačka, Belgija, Francuska, Nizozemska, Poljska, Portugal, Španjolska, Švedska, te Velika Britanija (Engleska i Škotska odvojeno) (31). Takve države imaju i javno dostupne podatke o svojim postupcima za naknade lijekova. Belgija, Poljska i Škotska imaju najveći udio pozitivnih odluka s ograničenjima. Također, postoje i razlike među odobrenim indikacijama za lijekove među državama. Francuska i Španjolska prihvaćaju više antitumorskih lijekova, dok Poljska i Škotska zabranjuju više od ostalih.

Proučavan je i tzv. sustav za pretragu područja HSS ili HSO sustav (eng. *Horizon Scanning system/Horizon Scanning Oncology* – HSS ili HSO) u Austriji kao državi članici Europske unije, koji služi za ranu procjenu antitumorskih lijekova prije njihovog uvođenja u rutinsku upotrebu, a u svrhu informiranja donositelja odluka te bržeg procesa donošenja odluka o listama lijekova (32).

To je tzv. „early awerness system“ koji se koncentrirao isključivo na antitumorske lijekove zbog njihovog kontroliranog uvođenja u kliničku praksu (32). Uvođenje takvog sustava zahtijevalo je brojne ponavljajuće cikluse prilagodbe i ponovne procjene da bi bili zadovoljeni ciljevi pojedinog HSS-a.

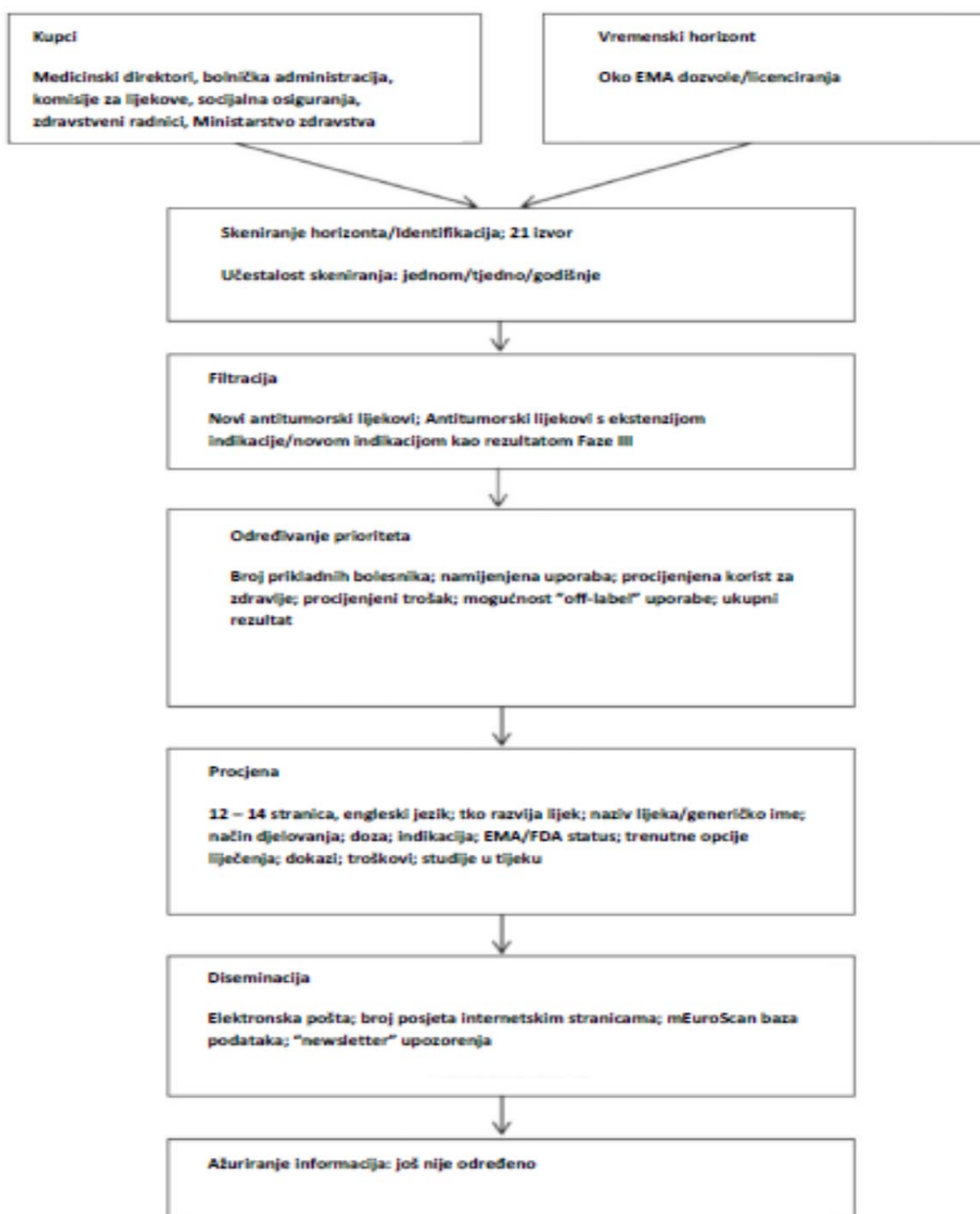
HSS sustavi diljem svijeta surađuju putem EuroScan-a (Velika Britanija, Švedska, Kanada). Za implementaciju i stvaranje takvog sustava bilo je potrebno identificirati, filtrirati i odrediti prioritete nove tehnologije radi procjene njihovog učinka, a zatim razdvojiti i pratiti informacije o svakoj pojedinoj tehnologiji/lijeku.

U završnoj fazi, broj informacijskih sustava je smanjen sa 63 na 21, faktor uključivanja je bila samo Faza III (lijekovi koji su već ušli u Fazu III studija), a proces određivanja

prioriteta će se provoditi svaka tri mjeseca. HSO je u Austriji uveden 2009. godine u rutinsku upotrebu.

U njemu postoji pet glavnih čimbenika za određivanje prioriteta: broj prikladnih pacijenata, namijenjena upotreba (*add-on* ili zamjenska terapija), procijenjeni učinak, procijenjeni financijski učinak, moguća uporaba lijeka izvan odobrenih uvjeta.

Slika 4 prikazuje razvoj svih faza u HSO sustavu Austrije. Također, u sustavu postoji i elektronska pošta kontakata za redovno izvještavanje o dostupnim novostima, a jednom mjesečno objavljuje se izvještaj generiran s HSO-a. Lista prioriteta izrađuje se svaka tri mjeseca. Za usavršavanje takvih sustava rane procjene novih terapija i lijekova, potrebna je nadogradnja u vidu dodavanja podataka i rezultata iz studija za lijekove siročice koji nemaju podatke u ranoj fazi razvoja.

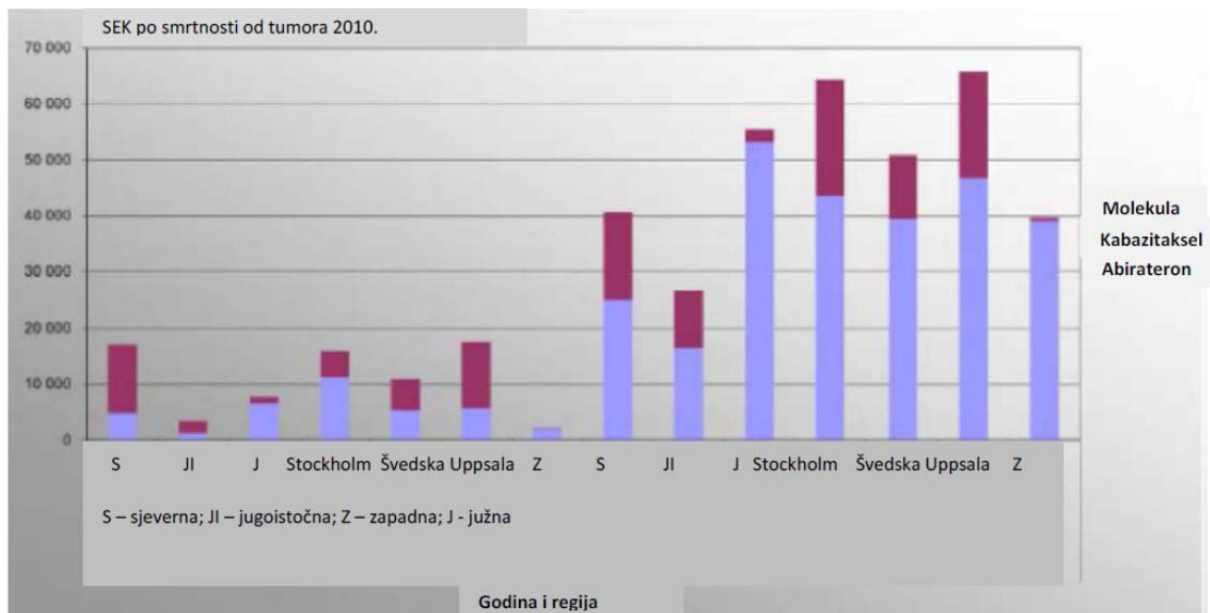


Slika 4. Prikaz faza uključenih u HSO sustav u Austriji (prilagođeno prema literaturnom navodu 32).

Švedska ima dobro definiran regionalni zdravstveni sustav sa šest Health Care regija, među kojima postoje razlike u prodaji lijekova (33). Razlozi za to nisu jasni, niti je uzorak pravilan. U Švedskoj su 2011. godine najprodavaniji antitumorski lijekovi bili trastuzumab i rituksimab (7. i 8. na listi najprodavanijih). Prodaja antitumorskih lijekova je zapravo skromna; top pet lijekova ima 41 % ukupne prodaje, a više od njih 60 ima 5 % prodaje antitumorskih lijekova. Švedska je negdje u sredini Europske unije što se tiče uporabe antitumorskih lijekova, na vrhu je Francuska, a na dnu Velika Britanija. Među nordijskim državama, od Švedske su bolje Danska i Finska, dok je Norveška slabija.

Vezano uz cijene, iznosi mjesečnih terapija su obično od 60 000 do 70 000 švedskih kruna ili oko 800 000 kruna godišnje. Zdravstveni sustav stoga treba balansirati između iznosa potrošenog za lijek te iznosa za ostale potrebne intervencije u zdravstvu.

U Švedskoj se, kao i u Engleskoj, s tvrtkama raspravlja o cijeni lijeka te se dogovara popust ili rabat. U budućnosti će se vjerojatno napustiti koncept dogovaranja jedne globalne cijene za lijek.



Slika 5. Uporaba antitumorskih lijekova za tumor prostate u Švedskoj kroz šest regija (prilagođeno prema literaturnom navodu 33).

U Švedskoj je u mnogim zdravstvenim regijama moguće da proizvođač na regionalnoj razini dogovori cijenu bez predaje zahtjeva Švedskoj agenciji za lijekove (TLV - gdje se inače procjenjuju samo oralni antitumorski lijekovi na recept). Također, klinike mogu same odlučiti hoće li koristiti samo lijekove koje je preporučio TLV. Stoga dolazi do značajnijih regionalnih razlika. Rješenje bi moglo biti da se najprije dogovore količine i cijena regionalno, a ne da se najprije određuje cijena na nacionalnoj razini pa količine regionalno. Regijama bi se u ovom slučaju trebalo dati više slobode i glavna uloga u takvom procesu. Dakle, trebalo bi bolje razviti regionalni model kao i regionalne centre za tumor. Slika 5 prikazuje razlike u upotrebi dva lijeka protiv tumora prostate (abirateron i kabazitaksel) među regijama u Švedskoj.

Uspoređeni su zdravstveni sustavi Australije i SAD-a zbog lakše procjene stanja u Europskoj uniji. Uspoređeno je pokrivanje troškova bolesnicima, dostupnost lijekova bolesnicima te izravni troškovi plaćanja za bolesnika u SAD-u i Australiji u razdoblju od 2000. do 2009. godine (34).

U SAD-u se odobrava više antitumorskih lijekova, ali su i troškovi za bolesnike veći. Australija ima više restrikcija na upotrebu, ali ima usvojen sustav skupljanja dokaza kojim se smanjuju cijene lijekova za koje se utvrdi isplativost.

HTA sustav u SAD-u ne smije razmatrati cijenu ili isplativost lijeka, a stavljanje lijekova na listu odobrenih lijekova ostaje na akademskom nivou, dok je u Australiji HTA sustav uvelike javni sustav.

U Australiji postoje tri tijela koja sudjeluju u ocjeni lijeka, donošenju odluka o cijenama i stavljanju lijeka na listu. TGA kao Australska Agencija za lijekove (eng. *Therapeutic Goods Administration*), Povjerenstvo za savjetovanje o koristima lijekova (eng. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – PBAC) kao neovisno tijelo koje daje preporuku o lijeku trećem tijelu, dok je PBS (eng. *Pharmaceutical Benefits Scheme*)

program australske vlade za stavljanje lijeka na listu odobrenih lijekova. Kroz PBS se stanovnicima Australije pokriva oko 80 % troškova svih lijekova na recept.

PBAC predlaže PBS-u lijekove podijeljene u četiri kategorije: neograničena (pokrivaju se sve odobrene indikacije za lijek); ograničena; ograničena s potrebom odobrenja PBS-a (ograničenje ili na količinu ili se prethodno rade testovi da se vidi može li terapija odgovarati bolesniku) te kategorija lijekova bez pokrića (34). Za bolesnike u Australiji dodatno treba naglasiti da imaju i godišnje ograničenje koji mogu iskoristiti za pokriće lijekova na recept, a ako ga dosegnu i prijeđu, mogu tražiti izuzeće na nižu doplatu.

Na lijekove koji nemaju nikakvog pokrića otpada oko 11 % svih recepata godišnje i njih plaćaju u cijelosti bolesnici ili privatna zdravstvena osiguranja.

Za usporedbu, u SAD-u je u devet godina (od 2000. do 2009. godine) odobreno 34 nove molekule, dok je u Australiji u istom razdoblju odobreno 19 novih molekula (56 %). Cijene lijekova su obično bile niže u Australiji, osim za jedan lijek (viša 54 %) (34).

Australija je od gore navedenih 19 novoodobrenih lijekova njih 12 stavila na listu u klasi ograničenih s potrebom dodatnog odobrenja za izdavanje lijeka bolesniku.

U Australiji je lijek obično dostupan 23,8 mjeseci nakon odobrenja, dok je to razdoblje u SAD-u 16,3 mjeseci.

U SAD-u se od 50 % do 75 % svih lijekova koristi izvan odobrenih uvjeta, što je dopušteno dok god imaju medicinski prihvatljivu upotrebu, dok u Australiji ti podaci nisu dostupni i na taj način su bolesnicima vrlo vjerojatno uskraćene važne zamjenske terapije. Australski sustav donosi odluke o listama lijekova isključivo prema dokazima o kliničkoj učinkovitosti koji se uspoređuju s već odobrenim terapijama, dok su cijene lijekova niže. U SAD-u se pak odobravaju i pokrivaju skoro svi novi antitumorski lijekovi, ali uz puno veći trošak za bolesnika (do 50 % plaća sam bolesnik, što može biti 4500 dolara godišnje prema podatku iz 2009. godine). Dokazi u SAD-u o kliničkoj učinkovitosti traže se od slučaja do slučaja.

Sustavi zdravstvenog osiguranja bi se inače mogli poboljšati na način da se osnivaju tzv. centri izvrsnosti, da bi se moglo steći iskustvo na nekim rijetkim bolestima, ali uz uvjet da se ne diskriminiraju bolesnici iz različitih dijelova svijeta. Sustav bi se mogao poboljšati i skupljanjem povratnih informacija od bolesnika (tzv. „whole-system, whole-patient“ pristup), uvođenjem učinkovitije i harmoniziranije procjene inovacije i inovativnosti, uvođenjem investicija u inovacije, promoviranjem kulture inovacije unutar antitumorske skrbi, sveeuropske vizije i volje za inovacijom.

Opcije poboljšanja procesa donošenja odluka su ujedno i mogućnost provođenja studija praćenja ishoda liječenja (eng. *follow-up study*) koje bi mogla financirati vlada/država kao dio financiranja medicinskog istraživanja. Tu je pitanje kako i kada prestati s tim studijama. Druga opcija je vezati plaćanje za lijek s postignutim rezultatima (eng. *pay for performance*), te da farmaceutske tvrtke i zdravstveni sustavi sami dizajniraju studije i dijele troškove. Ovdje je pitanje kakva bi suradnja bila te bi li se onda cijena lijeka određivala od slučaja do slučaja (od bolesnika do bolesnika) ili bi se odredila jednaka prosječna cijena za sve.

Jedna od novospominjanih opcija je tzv. *subscription fee* – tu klinike same plaćaju jednu cijenu za lijek i imaju pristup svim novoodobrenim lijekovima, a ako prijeđu potrošnju dogovorene količine lijeka tada imaju malu razliku u doplati cijene za nove količine lijeka (slično francuskom modelu „price–volume“).

Moguće rješenje je i pokrivanje dokazima ili dijeljenje rizika, kada se plaća određena cijena za lijek sve dok se u početnom razdoblju uporabe lijeka u praksi ne prikupe dokazi o njegovoj učinkovitosti, nakon čega bi cijena padala.

3.4.2. Mjere za procjenu učinkovitosti novih terapija

U svrhu procjene učinkovitosti novoga lijeka i donošenja odluke o stavljanju istog na listu lijekova trebaju postojati određena mjerila za ocjenu i procjenu lijeka ili nove terapije, a to su primarne ili neprimarne krajnje točke.

Primarne krajnje točke se koriste u odobravanju lijeka za procjenu kliničke koristi, sigurnosti molekule te njene biološke aktivnosti (35, 36).

Od krajnjih točaka razlikuju se ishodi djelovanja lijeka koje su prikupili i prijavili bolesnici (eng. *Patient Reported Outcomes* – PRO), ishodi djelovanja lijeka prikupljeni nalazima iz laboratorija (eng. *Laboratory Reported Outcomes* – LRO) te ishodi djelovanja prikupljeni iz kliničke uporabe lijeka (eng. *Clinical Reported Outcomes* – CRO).

Zasebna podskupina primarnih krajnjih točki je tzv. mjera za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem (eng. *Health Related Quality of Life* – HRQoL), koja se dosta koristi baš kod antitumorskih lijekova.

LRO su kao primarne krajnje točke upotrebljavane u 55 % slučajeva, CRO kao primarne krajnje točke u 37 % slučajeva te PRO u 17 % slučajeva (35).

PRO-i su kao primarne krajnje točke općenito bile upotrebljavane u procjeni ukupno 46 % slučajeva (najčešće u osjećaju boli, napadaja, tumora). Među svim antitumorskim lijekovima, 48 % slučajeva se koristilo PRO-ima kao neprimarnim krajnjim točkama.

Tablica 5 prikazuje tip i vrstu krajnjih točaka koje su upotrebljavane u kliničkim istraživanjima lijekova, prema ATK klasifikaciji.

Ipak, uočeno je da je s godinama broj slučajeva koji su koristili PRO kao primarne ili neprimarne krajnje točke narastao s 34 % na 46 %.

PRO nemaju normativnu vrijednost niti validaciju, ali bi ih ipak trebalo više uključivati u procjenu vrijednosti lijeka (ovisno o ATK klasifikaciji lijeka), te tako osigurati

transparentnost svih prijavljenih PRO-a u svrhu osiguranja njihove dugoročne koristi nakon provedenih kliničkih ispitivanja.

Kroz godine postotak i vrsta upotrebljivanih primarnih krajnjih točaka ostaje statična.

Tablica 5. Prikaz tipa i vrste krajnjih točaka u kliničkim istraživanjima lijekova prema njihovoj ATK klasifikaciji (prilagođeno prema literaturnom navodu 35).

ATK oznaka	Ukupno	PRO	CRO	LRO
A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	18	6	2	10
B – lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	14	2	8	7
C – lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	18	1	0	17
D – lijekovi s djelovanjem na kožu	2	0	1	1
G – lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	9	3	3	3
H – lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	2	0	0	2
J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	32	0	7	26
L – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	45	5	36	15
M – lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	6	1	3	3
N – lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	18	11	5	2
P – lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima	1	0	0	1
R – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	7	1	0	6
S – lijekovi s djelovanjem na osjetila	4	0	1	3
V – različito	4	0	0	4
Ukupno	99	180	30	67

Kod antitumorskih lijekova se često kao primarna krajnja točka koristi stopa preživljenja bez napretka bolesti (eng. *Progression Free Survival* – PFS). Postoji i stopa ukupnog preživljenja (eng. *Overall Survival* – OS). U trenutku donošenja odluke, za antitumorske lijekove se ni ne može odrediti OS, jer bolesnici prelaze s jedne terapije na ispitivanu

novu terapiju (eng. „cross–over“). Ovo je posebno veliki problem kod ciljanih terapija koje imaju točno određeno mjesto djelovanja lijeka.

Nekoliko raznih udruga predlagalo je okvire u kojima bi se mogle procijeniti dobrobiti antitumorskih lijekova. Jedan od obećavajućih prijedloga ESMO-a su mjere za procjenu kliničke koristi lijeka (36). Kada se usporede antitumorski lijekovi koje je odobrila EMA s predloženim mjerama MCB-a (nakon prethodne prilagodbe i harmonizacije), pokazalo se da samo 11 % svih odobrenih lijekova odgovara pragu za MCB (36).

Zaključeno je da u trenutku odobrenja antitumorskog lijeka često prag za MCB nije zadovoljen, stoga se dioničari farmaceutskih tvrtki i donositelji odluka trebaju osvrnuti na odnos koristi i rizika antitumorskih lijekova, te ga stalno ponovno procjenjivati, kako bi osigurali odgovarajuću raspodjelu sredstava kojima raspolažu zdravstveni sustavi (37).

Tek će na takav način ESMO-MCBS mjere pružiti mogućnost predviđanja MCB antitumorskih lijekova na standardiziran način.

4. RASPRAVA

Antitumorski lijekovi su u novije doba nužno potrebni za poboljšanje kvalitete života kao i spašavanje života rastućeg broja onkoloških bolesnika. Specijalistički rad usmjeren je na onkološke bolesnike u Europskoj uniji, te se proučava dostupnost antitumorskih lijekova u smislu cijene i pokrivanja troškova liječenja kao i vremenskih rokova njihovog odobravanja među državama članicama Europske unije. Također je prikazana samo kratka usporedba s Japanom i SAD-om. Predmetna je problematika sagledana iz aspekta osiguravatelja, nositelja zdravstvene zaštite, bolesnika, njihovih obitelji i skrbnika.

Relativno je veliki broj istraživanja koja uspoređuju razlike među državama članicama u vremenu potrebnom za odobravanje antitumorskog lijeka te vremenu potrebnom za uvrštavanje takvog antitumorskog lijeka na liste odobrenih lijekova zdravstvenih sustava tj. u rutinsku kliničku primjenu.

Posljednjih se godina smanjio broj novoodobrenih novih lijekova. Naime, razvoj novih molekula djelatnih tvari s antitumorskim učinkom postaje sve zahtjevniji i manje isplativ, pa je potrebno razmatrati nove strategije razvoja lijeka. S tim u vezi, potrebno je osigurati svrsishodniju suradnju akademske zajednice, farmaceutskih tvrtki i regulatornih tijela ili s druge strane bolje iskoristiti postojeće rezultate kliničkih i pretkliničkih ispitivanja kao i uporabu pristupa prenamjene postojećih lijekova, oportunističkih studija (trudnoća i djeca), razvoja lijekova iz biljaka, nanolijekovima, biološkim i biosličnim lijekovima te uporabu naprednih tehnologija kao što su gensko mapiranje, miRNA i genska terapija (primjeri novoodobrenih imunoterapija).

Potrebno je i dalje raditi na unaprijeđenju suradnje regulatornih tijela te nadogradnji poticaja i programa koji će bolesnicima pravovremeno osigurati nove mogućnosti liječenja tumora (primjer PRIME program EMA-e).

U razvoju i primjeni antitumorskih lijekova potrebno je obratiti pozornost i na ICH smjernicu S9 i 3R pravilo koje su dosad imale pozitivan učinak na bolju uporabu resursa.

Uslijed povećanih troškova liječenja rastućeg broja onkoloških bolesnika, sve više se farmaceutske tvrtke, zdravstveni sustavi i akademska zajednica koncentriraju na sveeuropsku definiciju inovacije te njenu moguću vrijednost za bolesnika i sustav, ukupni trošak te sveopću korist. Jedna od novih potencijalnih područja za pronalazak novog lijeka s antitumorskom indikacijom je prenamjena lijekova.

Najpoznatiji primjeri prenamijenjenih lijekova su antipsihotici, nesteroidni protuupalni lijekovi, antibiotici, antivirusni lijekovi te selektivni modulatori estrogenskih receptora.

Regulatorni okvir potrebno je nadograditi. Potrebno je razmotriti ukidanje obveze provođenja Pedijatrijskog plana istraživanja za lijekove za rijetke i teške bolesti za pedijatrijsku skupinu. Potrebno je razmotriti povećanje olakšica i poticaja farmaceutskim tvrtkama koje razvijaju nove lijekove te nadograditi regulatorni okvir u smislu uvođenja prednosti pri ocjeni dokumentacije o lijeku za antitumorske lijekove, barem one za pedijatrijsku skupinu kao najosjetljiviju.

Odluka o odobravanju antitumorskog lijeka i njegovom uvođenju u kliničku primjenu na temelju procjene zdravstvenih tehnologija složeni je postupak u kojem se odluka donosi uvijek s određenom dozom nesigurnosti uz mogućnost nesvršishodnog utroška sredstava koja su se mogla iskoristiti za druge terapije. Odluke o uvođenju lijeka u zdravstveni sustav ovise o posebnim značajkama antitumorskog lijeka i samog zdravstvenog sustava, ali i o socioekonomskoj te političkoj situaciji u državi članici. Poznato je i potvrđeno da je veći broj pozitivnih odluka u državama članicama koje imaju zdravstveni sustav temeljen na socijalnom modelu, da je vjerojatnija pozitivna odluka za lijek za koji je NICE prethodno dao pozitivnu odluku, da je manja vjerojatnost pozitivne odluke za lijekove za koje je prethodno bila potrebna ekonomska procjena te također hipoteza da je

s ekonomskom krizom porastao broj negativnih odluka kao i pozitivnih s određenim ograničenjima.

Uslijed povećane potrošnje antitumorskih lijekova potrebno je također obratiti pozornost na onečišćenje okoliša (praćenje štetnih tvari u vodama i njihovog učinka na ekosustav).

5. ZAKLJUČAK

Postupak odobravanja originalnih antitumorskih lijekova se u Europskoj uniji odvija centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Antitumorski lijekovi nemaju prioritet pri ocjeni dokumentacije o lijeku ni brzini odobravanja. Lijekovi siročići se još uvijek odobravaju skoro u jednakom omjeru i jednakom brzinom kao i oni koji to nisu.

Postoje samo razlike u vrstama primjedbi na dokumentaciju o lijeku dobivenih od Regulatornog tijela između lijekova siročića i onih koji to nisu.

Pedijatrijska Reglativa se treba iznova razmotriti u smislu revizije obveza za provođenje Pedijatrijskog plana istraživanja. *Orphan Drugs* Reglativa treba uvesti točnu definiciju rijetke bolesti. PRIME program Europske agencije za lijekove je prisutan tek kratko vrijeme ali je njegova svrha dobra te se i dalje treba nastaviti s njegovom provedbom. Vremenom će se bolje razaznati vodi li on značajnijem poboljšanju postojećeg stanja.

Brzina dostupnosti antitumorskog lijeka ovisi o puno čimbenika te se razlikuje od države do države. Vrijeme dostupnosti lijeka je najkraće u Njemačkoj, Danskoj i Austriji.

Dokazano je da brzina dostupnosti lijeka nije veća u zemljama koje imaju izdvojen veći iznos po glavi stanovnika za zdravstvo. Sustavi procjene zdravstvenih tehnologija se također razlikuju po državama članicama, te nemaju ni jednak pristup donošenju odluka niti procesu pregovaranja o cijeni lijeka.

Trebalo bi bolje definirati pojam inovacije te ga ujednačiti kroz sve države članice EU, što bi opet ujednačilo procjenu zdravstvenih tehnologija na nacionalnim razinama. Primjer Austrije i njenog HSO sustava čini se dobrim oglednim primjerom za ispitivanje novih antitumorskih terapija. Potrebno je raditi na određivanju normativne mjere te na validaciji krajnjih točki prikupljenih i prijavljenih od strane bolesnika (PRO), a u svrhu njihove dugoročne koristi nakon provedenih kliničkih ispitivanja. Stalno iznova treba i procjenjivati odnos koristi i rizika antitumorskih lijekova.

6. LITERATURA

1. Mignani, S., Huber, S., Tomas, H., Rodrigues, J., Majoral, J.P., 2016. Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets? *Drug Discov Today* 21, 239-249.
2. Hafner et al. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions *International Journal of Nanomedicine* 2014: 9 1005-1023.
3. Howes, M.J.R., 2018. The evolution of anticancer drug discovery from plants. *Lancet Oncology* 19, 293-294.
4. Franquet-Griell, H., Gomez-Canela, C., Ventura, F., Lacorte, S., 2017. Anticancer drugs: Consumption trends in Spain, prediction of environmental concentrations and potential risks. *Environ Pollut* 229, 505-515.
5. Kohler, C., Marnitz, S., 2018. Cancer in pregnancy: evidence, or still empiricism? *Lancet Oncol* 19, 272-274.
6. Baker, N.C., Ekins, S., Williams, A.J., Tropsha, A., 2018. A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discov Today* 23, 661-672.
7. Sleire, L., Forde, H.E., Netland, I.A., Leiss, L., Skeie, B.S., Enger, P.O., 2017. Drug repurposing in cancer. *Pharmacol Res* 124, 74-91.
8. Huang, J., Zhao, D.W., Liu, Z.X., Liu, F.K., 2018. Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents. *Cancer Letters* 419, 257-265.
9. Bucci-Rechtweg, C., 2017. Enhancing the Pediatric Drug Development Framework to Deliver Better Pediatric Therapies Tomorrow. *Clin Ther* 39, 1920-1932.
10. Darvin et al. 2018. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine* 50:165

11. Wenn E., Liu P., Baleeiro R., Lemoine N.R., Yuan M., Wang Y. 2018. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. 32(5): 317-326.
12. https://en.wikipedia.org/wiki/Chimeric_antigen_receptor_T_cell
13. Zheng P., Kros J. M., Li J. 2018. Approved CAR T cell therapies. Ice bucket challenges on glaring safety risk and long-term impacts, Drug Discovery Today 23, 1175-1182.
14. Hartmann, M., Mayer-Nicolai, C., Pfaff, O., 2013. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. Crit Rev Oncol Hemat 87, 112-121.
15. Liu, Z.C., Delavan, B., Roberts, R., Tong, W.D., 2017. Lessons Learned from Two Decades of Anticancer Drugs. Trends in Pharmacological Sciences 38, 852-872.
16. Franco, P., 2013. Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discov Today 18, 163-172.
17. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/62846/orphan-drugs-regulation-eu/>
18. Vassal, G., Kearns, P., Blanc, P., Scobie, N., Heenen, D., Pearson, A., 2017. Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer. Eur J Cancer 84, 149-158.
19. Banzi, R., Gerardi, C., Bertele, V., Garattini, S., 2015. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. Eur J Intern Med 26, 572-584.
20. Putzeist, M., Mantel-Teeuwisse, A.K., Llinares, J., Gispen-De Wied, C.C., Hoes, A.W., Leufkens, H.G.M., 2013. EU marketing authorization review of orphan and non-orphan drugs does not differ. Drug Discov Today 18, 1001-1006.
21. Pearson, A.D.J., Heenen, D., Kearns, P.R., Goeres, A., Marshall, L.V., Blanc, P., Vassal, G., 2018. 10-year report on the European Paediatric Regulation and its impact on new drugs for children's cancers. Lancet Oncology 19, 285-287.

22. Rose, K., Walson, P.D., 2017. Do the European Medicines Agency Decisions Hurt Pediatric Melanoma Patients? Clin Ther 39, 253-265.
23. Rose, K., 2014. European Union Pediatric Legislation Jeopardizes Worldwide, Timely Future Advances in the Care of Children With Cancer. Clin Ther 36, 163-177.
24. Tsukamoto, K., Carroll, K.A., Onishi, T., Matsumaru, N., Brasseur, D., Nakamura, H., 2016. Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks. Clin Ther 38, 574-581.
25. <https://www.ema.europa.eu/en/news/two-years-prime>
26. European Medicines Agency_ PRIME: a two-year overview
27. Bonelli, M., Di Giuseppe, F., Beken, S., 2015. Impact analysis of ICH S9 on non-clinical development of anticancer drugs. Regul Toxicol Pharm 73, 361-366.
28. Saldanha, M., Dandekar, P., Jain, R., 2018. A Regulatory Perspective on Testing of Biological Activity of Complex Biologics. Trends in Biotechnology 36, 231-234.
29. Apro, M., Astier, A., Audisio, R., Banks, I., Bedossa, P., Brain, E., Cameron, D., Casali, P., Chiti, A., De Mattos-Arruda, L., Kelly, D., Lacombe, D., Nilsson, P.J., Piccart, M., Poortmans, P., Riklund, K., Saeter, G., Schrappe, M., Soffiatti, R., Travado, L., van Poppel, H., Wait, S., Naredi, P., 2017. Identifying critical steps towards improved access to innovation in cancer care: a European CanCer Organisation position paper. European Journal of Cancer 82, 193-202.
30. Akehurst, R.L., Abadie, E., Renaudin, N., Sarkozy, F., 2017. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. Value Health 20, 67-76.
31. Pujolras, L.M., Cairns, J., 2015. Why do some countries approve a cancer drug and others don't? J Cancer Policy 4, 21-25.

32. Nachtnebel, A., Geiger-Gritsch, S., Hintringer, K., Wild, C., 2012. Scanning the horizon: development and implementation of an early awareness system for anticancer drugs in Austria. *Health Policy* 104, 1-11.
33. Bengt Jönsson, Nils Wilking, 2014. New cancer drugs in Sweden: Assessment, implementation and access. *Journal of Cancer Policy* 2 (2014) 45-62
34. Wilson, A., Cohen, J., 2011. Patient access to new cancer drugs in the United States and Australia. *Value Health* 14, 944-952.
35. Bansal, D., Bhagat, A., Schifano, F., Gudala, K., 2015. Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). *J Epidemiol Glob Health* 5, 385-395.
36. Del Paggio, J.C., Sullivan, R., Schrag, D., Hopman, W.M., Azariah, B., Pramesh, C.S., Tannock, I.F., Booth, C.M., 2017. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncology* 18, 887-894.
37. Grossmann, N., Del Paggio, J.C., Wolf, S., Sullivan, R., Booth, C.M., Rosian, K., Emprechtinger, R., Wild, C., 2017. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours-a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *European Journal of Cancer* 82, 66-71.

Popis skraćenica

3R rule – Pravilo 3R – smanjiti, ponovno upotrijebiti, reciklirati (eng. *Reduce, Reuse and Recycle*)

ADCs – Konjugat protutijelo – lijek (eng. *Antibody-Drug Conjugates*)

ASMO – Američko društvo za medicinsku onkologiju (eng. *American Society for Medical Oncology*)

BDP – farmaceutici dobiveni tehnikama biotehnologije (eng. *Biotech Derived Pharmaceuticals*)

bsABs – Bispecifična protutijela (eng. *Bispecific AntiBodies*)

CAR-T cells – kimerne antigen receptor T-stanice

CMDh – Koordinacijska grupa za MRP i DCP, za lijekove za primjenu na ljudima (eng. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedure Human*)

COMP – Odbor EMA-e za lijekove (siročad) za rijetke bolesti (eng. *Committee for Orphan Medicinal Products*)

CP – Centralizirani postupak odobravanja lijekova (EU) (eng. *Centralized Procedure*)

CRO – Ishod prijavljen od strane kliničara (eng. *Clinician Reported Outcomes*)

CSC – Tumorske matične stanice (eng. *Cancer Stem Cells*)

CTLA-4 – citotoksični T-limfocit antigen-4

DAR – Omjer protutijelo – lijek (eng. *Drug Antibody Ratio*)

DDS – sustav za dostavu lijeka (eng. *Drug Delivery System*)

DFS – Stopa preživljenja bez pojave bolesti (eng. *Disease Free Survival*)

EMA – Europska Agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*)

EPAR – Europsko završno izvješće o lijeku za javnost (eng. *European Public Assessment Report*)

ESMO – Europsko društvo za medicinsku onkologiju (eng. *European Society for Medical Oncology*)

ESTRO – Europsko društvo za radioterapiju i onkologiju (eng. *European Society for Radiotherapy and Oncology*)

HRQoL – Mjera kvalitete života povezane sa zdravljem (eng. *Health Related Quality of Life*)

HSO – Sustav za procjenu antitumorskih lijekova (eng. *Horizon Scanning Oncology*)

HSS – Sustav za procjenu zdravstvenog sustava (eng. *Horizon Scanning System*)

HTA – Sustav procjene zdravstvenih tehnologija (eng. *Health Technology Assessment*)

ICH – Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (eng. *International Conference for Harmonization*)

ICI – inhibitori imunoloških kontrolnih točki

iPSC – Inducirane višepotentne matične stanice (eng. *Induced Pluripotent Steem Cells*)

IQWiG – Institut za kvalitetu i učinkovitost zdravstvene skrbi (DE) (eng. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*)

LRO – Ishod prijavljen iz laboratorija (eng. *Laboratory Reported Outcomes*)

MCBS – Mjera za skalu kliničke koristi (eng. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*)

MDR – Otpornost tumorskih stanica na primjenu više lijekova (eng. *Multi Drug Resistance*)

NICE – Nacionalni zavod za kliničku izvrsnost (UK) (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*)

NIH – Nacionalni Institut za zdravlje (USA) (eng. *National Institute for Health*)

ODD – Oznaka za lijek za rijetku i tešku bolest (eng. *Orphan Drug Designation*)

OS – Stopa ukupnog preživljenja (eng. *Overall Survival*)

PBAC – Povjerenstvo za savjetovanje o koristima farmaceutika (eng. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)

PBS – Shema procjene koristi farmaceutika (eng. *Pharmaceutical Benefits Scheme*)

PD-1 – transmembranski protein za staničnu smrt

PDCO – Odbor za pedijatrijske lijekove (EU) (eng. *Pediatric Committee*)

PE – Primarne krajnje točke (eng. *Primary Endpoints*)

PEC – mjera za predviđenu koncentraciju onečišćenja okoliša (eng. *Predicted Environmental Concentration*)

PFS – Stopa preživljenja bez progresije bolesti (eng. *Progression Free Survival*)

PIP – Plan Pedijatrijskog Istraživanja (eng. *Pediatric Investigation Plan*)

PRIME – prioritetni lijekovi

PRO – Ishod prijavljen od strane bolesnika (eng. *Patient Reported Outcomes*)

PUMA – Odobrenje za stavljanje u promet lijeka s pedijatrijskom indikacijom i formulacijom (EU) (eng. *Pediatric Use Marketing Authorisation*)

RDT – Ponovljena doza koja uzrokuje toksičnost (eng. *Repeat Dose Toxicity*)

SPC – svjedodžba o dodatnoj patentnoj zaštiti (eng. *Supplementary Protection Certificate*)

TGA – Australaska agencija za lijekove (eng. *Therapeutic Goods Administration*)

TTP – Vrijeme do progresije bolesti (eng. *Time to Progression*)