

# Odobranje i dostupnost lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti na području Europske unije

---

Kontek, Danica

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:233563>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

**Danica Kontek**

**ODOBRAVANJE I DOSTUPNOST LIJEKOVA ZA LIJEČENJE  
RIJETKIH I TEŠKIH BOLESTI NA PODRUČJU EUROPSKE UNIJE**

**Specijalistički rad**

Zagreb, 2019.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

## Sažetak

### Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je opisati karakteristike lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti te istodobno pregledno prikazati postupak odobravanja takvih lijekova te njihovu dostupnost bolesnicima. Analizirati će se kako odobreni lijekovi za liječenje rijetkih i teških bolesti doprinose zdravstvenom sustavu te kako se razlikuje dostupnost tih lijekova diljem Europe.

### Materijal i metode

Lijekovi za liječenje rijetkih i teških bolesti, takozvani *orphan* lijekovi namijenjeni su za liječenje bolesti koje su toliko rijetke da ih proizvođači nerado razvijaju pod uobičajenim tržišnim uvjetima. Rijetke bolesti su po život opasna stanja ili kronično onesposobljavajuće bolesti, od kojih boluje ne više od 5 na 10 000 osoba u Europskoj uniji. U 2000. godini usvojena je Uredba za lijekove za rijetke i teške bolesti kojom je propisano niz poticaja za razvoj tih lijekova. Uredbom su definirani i kriteriji dodjeljivanja "orphan" statusa pojedinom lijeku te poticaji za razvoj i stavljanje u promet lijekova kojima je taj status dodijeljen. Time je napravljen značajniji korak u rješavanju problema nedostatka lijekova koji su ispitani i odobreni za liječenje rijetkih i teških bolesti.

U istraživanju su korišteni podaci dobiveni pretraživanjem literature prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način te su izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, a na temelju proučavanih članaka izvedena su i vlastita razmatranja proučavane problematike.

## Rezultati

Stupanjem na snagu Uredbe za rijetke i teške bolesti definirani su kriteriji dodjeljivanja "orphan" statusa pojedinom lijeku te poticaji za razvoj i stavljanje u promet lijekova kojima je taj status dodijeljen. Kao rezultat tih poticaja vidljiv je porast broja odobrenih lijekova za rijetke i teške bolesti. Nakon što Europska komisija izda odobrenje takvom lijeku, potrebno je osigurati niz preuvjeta da bi lijek bio dostupan bolesniku. Osiguravanje dostupnosti lijekova bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti je složen proces koji uključuje farmaceutsku industriju, regulatorna tijela, ali i ekonomske čimbenike te politička pitanja. Značajna varijabilnost i nejednakost između broja dostupnih lijekova primijećena je u državama članicama Europske unije, dok su države Balkanskog poluotoka još uvijek premala tržišta za mnoge takve lijekove. Bez obzira što je već više od 5 godina članica Europske unije, Republika Hrvatska je i dalje ispod europskog prosjeka po pitanju dostupnosti lijekova.

## Zaključak

Pružanje informacija o rijetkim bolestima je složen zadatak jer je znanje o njihovoj dijagnozi, liječenju, mogućnostima prevencije i službama koje stoje na raspolaganju djelomično i raspršeno. Dostupnost lijekova i kontinuirana opskrba povoljnim lijekovima prihvatljive kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti, neophodni su za postizanje univerzalne zdravstvene zaštite. Nedostatak pravog lijeka u pravom trenutku može dovesti do neuspjeha u liječenju, odgoditi liječenje ili čak uzrokovati korištenje nekih alternativnih lijekova koji povećavaju rizik od medikacijskih pogrešaka i štetnih događaja. Potrebno je poticati znanstvena istraživanja da bi se povećalo postojeće znanje te kontinuirano raditi na otklanjanju nedostataka koji smanjuju dostupnost lijekova bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti.

## Summary

### Objectives

The aim of this work is to describe characteristics and to present marketing authorisation procedure for orphan medicines. In this thesis, availability and expenditure of these medicines will also be described. This work will analyse how approved orphan medicines contribute to the healthcare system and how the availability of these medicines differs across Europe.

### Material and Methods

Drugs for the treatment of rare and severe illnesses, so-called orphan drugs, are intended to treat diseases so rare that sponsors are reluctant to develop them under usual marketing conditions. Rare diseases are life-threatening or chronically debilitating diseases, affecting not more than 5 to 10 000 people in the European Union. In 2000, the European Parliament adopted the Orphan Regulation which stipulated a number of incentives for the development of these medicines. The Regulation also defines the criteria for orphan designation of a particular medicinal product and defines incentives for the development and placing onto the market of designated orphan medicines. This has made a significant step in solving the problem of lack of medicines that have been tested and approved for the treatment of rare and severe diseases.

In research of this topic, data were obtained searching literature by the topic of the research, subject of the research, authors and journals. Relevant articles were studied in analytical and critical manner and the most important results, discussions and conclusions were selected. Based on studied articles, own review of researched problems was performed.

## Results

With the entry into force of the Orphan Regulation, the criteria for orphan designation of a particular medicine and the incentives for the development and marketing authorisation of medicines to which this status has been granted are defined. As a result of these incentives, there is an increase in the number of approved medicines for rare and severe illnesses. Once the European Commission issues approval for orphan medicine, a number of factors are needed to bring the medicine to the patient. Access to appropriate medicines for patients with rare diseases is a complex process involving the pharmaceutical industry, regulatory bodies as well as economic factors and political issues. Significant variability and inequality between the numbers of available medicines was observed in the European Union, while the countries of the Balkan Peninsula are still too small markets for many orphan drugs. Despite being European Union Member State for more than five years, Croatia is still below the European average for drug availability.

## Conclusion

Providing information on rare diseases is a complex assignment because knowledge about their diagnosis, treatment, prevention and available services is partial and dispersed. The availability of drugs and the continued supply of affordable medicines of acceptable quality, safety and efficacy are essential to achieving universal health care. Lack of the right medicine at the right time can lead to failure in treatment, delayed treatment or even cause the use of desirable and more costly alternative medicines that increase the risk of medication errors and adverse events. Scientific research needs to be stimulated to increase existing knowledge and to continue to work on addressing deficiencies that reduce the availability of medicines to patients suffering from rare diseases.



## Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	- 1 -
2. CILJ RADA.....	- 3 -
3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	- 4 -
3.1. Rijetke bolesti.....	- 4 -
3.2. Lijekovi za rijetke i teške bolesti.....	- 7 -
3.3. <i>Orphan</i> status .....	- 8 -
3.4. Poticaji i obveze .....	- 11 -
3.5. Odobranje lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti .....	- 14 -
3.5.1. Potvrda <i>orphan</i> statusa .....	- 15 -
3.5.2. Postupci odobravanja .....	- 17 -
3.6. Pedijatrijska populacija .....	- 20 -
3.7. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u Europskoj uniji .....	- 21 -
3.7.1. Trenutna situacija .....	- 21 -
3.7.2. Plan za bolje sutra .....	- 24 -
3.8. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u državama Balkanskog poluotoka.....	- 26 -
3.9. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u Republici Hrvatskoj.....	- 31 -
3.9.1 Nacionalni plan .....	- 31 -
3.9.2. „Lista posebno skupih lijekova“ .....	- 34 -
3.9.3. Realnost – Spinraza.....	- 36 -

3.9.3.1. Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku Spinraza .....	- 37 -
3.9.3.2. Spinraza u Republici Hrvatskoj.....	- 39 -
4. RASPRAVA.....	- 41 -
4.1. Orphan lijekovi.....	- 41 -
4.2. Dostupnost lijekova .....	- 42 -
5. ZAKLJUČAK .....	- 46 -
6. LITERATURA.....	- 47 -
7. ŽIVOTOPIS .....	- 51 -

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Unazad dvadesetak godina znanje o rijetkim bolestima doživjelo je eksponencijalan rast. Rijetke bolesti karakterizirane su velikom raznovrsnošću simptoma, koji variraju ne samo od bolesti do bolesti, već i unutar same bolesti. Ista bolest može imati jako različitu kliničku sliku za oboljele, a mnogi različiti simptomi se mogu pojaviti kod jedne oboljele osobe. Rijetke bolesti variraju i kada se radi o težini pojedine bolesti, ali kod većine rijetkih bolesti je očekivano trajanje života znatno kraće nego kod zdravih osoba. Utjecaj bolesti na trajanje života je različit od bolesti do bolesti, tako da neke uzrokuju smrt pri rođenju, mnoge su smrtonosne i degenerativne, dok se s nekima može normalno živjeti ako se dijagnosticiraju na vrijeme te prikladno liječe.

Informacije o specifičnim rijetkim bolestima često su i dalje teško dostupne, pa je potreba za ovim znanjem prisutna ne samo kod bolesnika i njihovih obitelji, nego i među stručnjacima i tijelima državne uprave. Širenje informacija o rijetkim bolestima složen je zadatak, jer je znanje o njihovoj dijagnozi, liječenju, mogućnostima prevencije i službama koje stoje na raspolaganju djelomično i raspršeno. Prikupljanje i širenje točnih informacija u obliku koji je prilagođen potrebama stručnjaka, bolesnika i njihovih obitelji ključno je za unaprjeđenje brige za zdravlje oboljelih od rijetkih bolesti.

Mogućnosti liječenja rijetkih bolesti često su oskudne i slabo djelotvorne. Jedan od najvažnijih problema u zbrinjavanju osoba oboljelih od rijetkih bolesti je ostvarivanje jednakopravnosti u liječenju, budući da postoji tendencija da se fondovi zdravstva usmjeravaju prema liječenju češćih bolesti, a lijekovi za rijetke bolesti su često skupi ili ne postoje.

Unatoč raznovrsnosti koju pripisujemo rijetkim bolestima, oboljeli od rijetkih bolesti i članovi njihovih obitelji suočeni su s jednakim poteškoćama koje proizlaze upravo iz rijetkosti njihove bolesti. Nemogućnost postavljanja ispravne dijagnoze, nedostatak informacija, nedostatak znanstvenog znanja, nedostatak odgovarajuće i kvalitetne zdravstvene skrbi, socijalne posljedice, visoke cijene lijekova i terapije te dostupnost terapije su samo neki od problema s kojima se ti bolesnici susreću (1).

Bolesnici koji boluju od rijetkih i teških bolesti imaju pravo na odgovarajuće lijekove kao i oni bolesnici koji boluju od „svakodnevnih“ poznatih bolesti, međutim za mnoge rijetke i teške bolesti nažalost i dalje nema lijeka.

## 2. CILJ RADA

Cilj ovoga rada je opisati postupak davanja odobrenja lijekovima za rijetke i teške bolesti te definirati kriterije koje lijek mora zadovoljiti kako bi mu bio dodijeljen *orphan status*.

Kada lijek s *orphan statusom* dobije odobrenje za stavljanje u promet to i dalje ne znači da je on jednako dostupan svim bolesnicima. U radu će biti analizirana dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti na području Europske unije.

Literatura će biti pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživat će se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu će se odabirati članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci proučavat će se na analitički i kritički način te će biti izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, a na temelju proučavanih članaka bit će izvedena i vlastita razmatranja proučavane problematike.

Konačni cilj ovog rada jest pridonijeti razumijevanju potrebe za razvojem i stavljanjem u promet lijekova za rijetke i teške bolesti. Samo lijekovi stavljeni u promet i dostupni svim bolesnicima gdje god se nalazili mogu pridonijeti zdravstvenom sustavu u cjelini.

## 3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

### 3.1. Rijetke bolesti

Rijetke bolesti su po život opasna stanja ili kronično onesposobljavajuće bolesti, od kojih boluje ne više od 5 na 10 000 osoba u Europskoj uniji (2). Predstavljaju širok spektar poremećaja, kliničkih znakova i simptoma koji uzrokuju kronično ili progresivno fizičko pogoršanje, invalidnost ili prijevremenu smrt. Rijetke bolesti su često složena kombinacija heterogenih bolesti. Simptomi rijetkih bolesti mogu se pojaviti nakon rođenja ili tijekom djetinjstva, kao što je to kod spinalne mišićne atrofije, lizosomskih bolesti nakupljanja, otvorenog duktusa arteriozusa, obiteljske adenomatozne polipoze i cistične fibroze. Međutim više od polovice rijetkih bolesti pojavljuju se i u odrasloj dobi, kao što je slučaj s karcinomom bubrežnih stanica, gliomom i mijeloidnom leukemijom. Oko 80% rijetkih bolesti ima utvrđeno genetsko podrijetlo, 3-4% ih se otkrije odmah nakon rođenja djeteta, a 75% ih se pojavi do 10 godine djetetova života. Ne postoji opće prihvaćena definicija rijetke bolesti, ali osnovna karakteristika iste je smanjena frekvencija pojavljivanja. Prema posljednjim podacima iz 2018. godine postoji oko 7000 rijetkih bolesti, a na tržištu postoji lijek za njih manje od 150. Upravo zbog velikog broja različitih rijetkih bolesti, iako ih karakteriza mala frekvencija pojavljivanja, veliki broj ljudi boluje od tih bolesti. Ukupno zahvaćaju između 6 i 8% cjelokupnog stanovništva što znači da između 27 i 36 milijuna stanovnika Europske unije boluje od neke rijetke bolesti (3). Odgovarajući tretman moguć je samo za mali broj bolesnika, upravo zbog toga 1/3 bolesnika koji boluju od rijetkih bolesti umru prije napunjene pete godine.

Rijetke bolesti su ogroman teret bolesnicima, ali i velik izazov zdravstvenim radnicima koji se brinu za njih te proučavaju i liječe njihova stanja. Svaka nova dijagnoza novi je izazov liječnicima od kojih se očekuje da pruže optimalnu skrb, ali i izazov zdravstvenom sustavu da pruži odgovarajući lijek za liječenje upravo te specifične bolesti. Bolesnici koji boluju od ovih bolesti susreću se s trostrukim „izazovom“. Oni mogu iskusiti različite, više ili manje nepoznate simptome i poteškoće, a istovremeno moraju tražiti liječnika koji će imati znanje i iskustvo da liječi i prati progresiju upravo te bolesti. Posljedice bolesti od kojih boluju mogu ih učiniti potpuno neprepoznatljivima svojim bližnjima, a moraju se i suočiti sa vrlo visokim troškovima lijekova specifičnih za liječenje njihovih bolesti (4).

Potrebno je naglasiti da razlika između rijetkih i tzv. uobičajenih bolesti nije samo u frekvenciji pojavljivanja. Postoje temeljni biološki uvjeti koji ukazuju da se neke bolesti pojavljuju često, a neke iznimno rijetko. Rijetke bolesti imaju skup bioloških značajki koje ih razlikuju od uobičajenih bolesti, a naše razumijevanje tih posebnih karakteristika omogućava brži napredak u liječenju rijetkih bolesti. Povijesno gledano, većina onoga što znamo o uobičajenim bolestima proizlazi iz proučavanja rijetkih bolesti koje dijele neke iste ili slične patogene korake. Jednako tako potrebno je napomenuti da lijekovi namijenjeni za liječenje rijetkih bolesti pokazuju učinkovitost i protiv uobičajenih bolesti, ali nažalost to ne vrijedi i obrnuto (5).

Poznato je da se rijetke bolesti gube u zdravstvenom informacijskom sustavu zbog nedostatka odgovarajućeg sustava kodiranja i klasifikacije, a da samo djelotvorna metoda klasifikacije omogućava dobivanje točnih epidemioloških podataka za ove entitete. Već više od desetak godina mnoge međunarodne organizacije predvođene Svjetskom zdravstvenom organizacijom, a posebno *Rare Disease Task Force Working Group on Coding and Classification* ulažu velike napore da se stvori klasifikacija rijetkih bolesti pogodna za

korištenje različitih korisnika. Pri tome postoje mnogobrojni problemi: nema točnih podataka, klasifikacija prema etiologiji ili zahvaćenosti pojedinog organa ili organskog sustava otežana je zbog heterogenosti bolesti pri čemu ista bolest može biti uzrokovana različitim uzrocima i može zahvatiti više organa i sustava (varijabilnom težinom), otežano je razvrstavanje bolesti po grupama bolesti, neprekidno se otkrivaju novi entiteti, posebno u području sindroma, tumora i urođenih bolesti metabolizma, a nerijetko je postavljanje konačne dijagnoze dugotrajno. Naposljetku, zbog mnogobrojnih sinonima i različite medicinske terminologije javljaju se poteškoće pri pokušaju alfabetske klasifikacije.

Trenutačno postoje dva načina klasifikacije rijetkih bolesti.

Prvi je alfabetska lista rijetkih bolesti kakvu, primjerice, koristi Orphanet mreža (6).

Prednost ovog sustava je da se može vezati za druge međunarodne kodove koji se u većini zemalja u Europi koriste kao kodovi pri otpustu iz bolnice. Alfabetski sustav omogućava da se posebnim kodom označi svaka bolest u popisu koji se stalno nadopunjuje.

Glavni nedostatak ove metode je činjenica da je u Orphanet bazi podataka registrirano oko 5.700 bolesti, od kojih su neke izuzetno rijetke, tako da je sustav neprikladan za korištenje u svakodnevnom kodiranju. U Registru osoba s invaliditetom pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo prate se i podaci osoba s rijetkim bolestima koje su razvile invaliditet i ostvarile određena prava. U tom registru zabilježeno je oko 3000 oboljelih od rijetkih bolesti, te je na taj način ovaj registar važan za daljnje povezivanje podataka.

Drugi način klasifikacije koji koristi Svjetska zdravstvena organizacija, Internacionalna klasifikacija bolesti, ima više razina. Prva je nozološka, primjerice Bolesti krvi i krvotvornih organa (D50-D89), koje se granaju na različite grupe bolesti od kojih je jedna npr. poremećaji koagulacije, dok treću razinu čini određena bolest. Ova klasifikacija je najčešće u uporabi i služi za epidemiološko praćenje pobola, smrtnosti i invaliditeta.



Nedostatak ovog sustava je u tome da ICD9 i ICD10 ne uključuju većinu rijetkih bolesti. Predviđa se da će ICD11 koji je u izradi u svom potpunom elektroničkom obliku imati odgovarajuće kodove za većinu rijetkih poremećaja.

Budući da je informacija o rijetkim bolestima fragmentirana, a ekspertiza ograničena, zdravstveni registri ključno su sredstvo pristupu rijetkim bolestima. Zdravstveni registar se može definirati kao sustavno, anonimno i trajno prikupljanje podataka važnih za zdravlje u određenoj populaciji. Zdravstveni registri zahtijevaju prikupljanje relevantnih i pouzdanih podataka za donošenje odluka o akcijama u području prevencije, liječenja i istraživanja. Podaci koje bi trebao prikupiti registar rijetkih bolesti uključuju incidenciju, prostornu rasprostranjenost, prirodni tijek i druga klinička obilježja određene bolesti, ishode liječenja kao i podatke o dostupnosti i učinkovitosti zdravstvenih službi. Na taj način registar omogućuje utvrđivanje postojećih i potrebnih resursa te je važan alat za planiranje i donošenje odluka u području organizacije zdravstvene zaštite oboljelih (7).

### 3.2. Lijekovi za rijetke i teške bolesti

To su lijekovi razvijeni za liječenje bolesnika koji boluju od po život opasnih stanja za koja ne postoji zadovoljavajuća metoda liječenja. Ti su lijekovi osim za liječenje namijenjeni i za prevenciju te za postavljanje dijagnoze bolesti. Naziv orphan lijekovi ili "lijekovi siročad" dobili su zato što farmaceutska industrija ima malo interesa za razvoj i stavljanje u promet lijekova namijenjenih za liječenje „malog“ broja bolesnika. Iako 36 milijuna stanovnika, koliko se pretpostavlja da boluje od rijetkih bolesti, nije malen broj, to je ipak „samo“ 8% bolesnika.

U 2000. godini usvojena je Uredba (EK) 847/2000, kojoj je prethodila Uredba (EK) 141/2000 kojom je propisano niz poticaja za razvoj tih lijekova. Uredbom su definirani i kriteriji dodjeljivanja "orphan" statusa pojedinom lijeku te poticaji za razvoj i stavljanje u promet lijekova kojima je taj status dodijeljen. Kao rezultat tih poticaja vidljiv je porast broja odobrenih *orphan* lijekova. Samo osam lijekova u Europskoj uniji i deset lijekova u SAD-u, koji bi mogli biti klasificirani kao *orphan* lijekovi, odobreni su prije nego je donesena Uredba za lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (8). U periodu između 2005. i 2014. godine odobreno je 125 lijekova za liječenje rijetkih bolesti od čega je Europska agencija za lijekova dodijelila *orphan* status za njih čak 71, dok se ostalih 54 svejedno uspješno koristi u liječenju različitih rijetkih bolesti. To je dodatni pokazatelj kako su *orphan* lijekovi specifična skupina lijekova i ti lijekovi ne bi bili razvijani niti stavljeni na tržište da nema dodatnih poticaja propisanih tom Uredbom (9).

### 3.3. *Orphan* status

Uredbom za lijekove za rijetke i teške bolesti, definirani su kriteriji za dodjeljivanje *orphan* statusa pojedinom lijeku te poticaji za razvoj i stavljanje u promet lijekova kojima je taj status dodijeljen. Uredba je osmišljena kako bi pomogla sponzorima/proizvođačima prevladati dodatne prepreke s kojima se potencijalni lijekovi za rijetke bolesti mogu susresti prilikom stavljanja na tržište i na samom tržištu.

Prema Uredbi, postoje tri osnovna kriterija za dobivanje *orphan* statusa. Prvi kriterij je učestalost stanja u zajednici tj. lijek mora biti namijenjen za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje stanja koje je opasno po život ili kronično onesposobljavajuće, a javlja se kod ne više od 5 na 10 000 osoba. Drugi kriterij je da stavljanje u promet tog lijeka ne može generirati povrat sredstava uložениh u njegov razvoj. Treći kriterij je da za lijek mora biti

dokazano da ne postoje zadovoljavajuće metode dijagnosticiranja, prevencije ili liječenja odnosno ako one postoje taj novi lijek mora donijeti značajnu korist osobama pogođenima bolešću.

U Europskoj uniji ukoliko se želi odobriti novi lijek za neku rijetku bolest za koju već postoji zadovoljavajuća metoda liječenja, potrebno je dokazati da novi lijek donosi značajnu korist (*'significant benefit'*) i dobrobit za zdravstveni sustav (10). Taj dokaz da značajna korist postoji potreban je u trenutku kada se za lijek traži *orphan* status tj. potrebno ga je dokazati na temelju predkliničkih studija, ali i u trenutku kada lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet kada se dokaz temelji na kliničkim studijama.

Pojam "značajna korist" prvi je put uveden u regulativu upravo s Europskom uredbom 141/2000, tj. Uredbom za rijetke i teške bolesti i nema ekvivalentnog pojma izvan EU (11). Potrebno je razlikovati procjenu značajne koristi s procjenom korist-rizik (*'benefit-risk'*) s obzirom da procjena korist-rizik mora dokazati da korist odnosno djelotvornost lijeka, nadmašuje rizik primjene.

Proces od otkrića nove molekule do stavljanja lijeka u promet je dug (prosječno oko deset godina), skup i jako nesiguran s obzirom da se testiranjem desetaka molekula otkrije tek jedna koja ima terapijski učinak. Općenito govoreći, Uredba za rijetke bolesti „daje oznaku“ tzv. *orphan* status tim djelotvornim molekulama koje bi mogle biti korištene za liječenje, prevenciju ili dijagnozu rijetkih i ozbiljnih stanja.

Zahtjev za dodjelom *orphan* statusa može se podnijeti u bilo kojoj fazi razvoja lijeka, ali obavezno prije podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja. Ako je lijeku dodijeljen *orphan* status to ne znači da je taj lijek u toj fazi razvoja odgovarajuće kakvoće, djelotvoran ili siguran za primjenu nego navedeni status omogućava sponzoru koji razvija lijek da iskoristi poticaje za razvoj i odobranje lijeka.

Zahtjev za dodjelom *orphan* statusa sponzor može podnijeti i za lijek koji je već odobren ukoliko je dokazano da je lijek primjenjiv za liječenje nove indikacije. U tom slučaju nositelj odobrenja za lijek treba podnijeti zaseban, novi zahtjev za odobrenje koji će obuhvatiti samo tu *orphan* indikaciju.

*Orphan* status procjenjuje Povjerenstvo za orphan lijekove (*Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) Europske agencije za lijekove, a odluku donosi Europska komisija (12).

Povjerenstvo za *orphan* lijekove sastoji se od po jednog člana iz svake zemlje članice te od članova imenovanih od strane Europske komisije i to tri člana koji predstavljaju udruge pacijenata te tri člana imenovana na temelju preporuke Europske agencije za lijekove.

Povjerenstvo pregledava svaku prijavu za dodjelu *orphan* statusa koja je podnesena u skladu s uredbom, savjetuje Europsku komisiju u pogledu utvrđivanja i razvoja politike za *orphan* lijekove na području Europske unije, pomaže u međunarodnoj suradnji i suradnji s udrugama pacijenata te pruža potporu u izradi detaljnih smjernica.

Europska agencija za lijekove utvrđuje urednost prijave za *orphan* status i priređuje sažetak izvješća Povjerenstvu za *orphan* lijekove koje donosi svoje mišljenje.

Proces evaluacije traje najviše 90 dana od trenutka kada je zahtjev proglašen urednim. Nakon što sponzor dobije *orphan* status za neki lijek, on stječe prava na različite vrste poticaja.

*Orphan* status samo signalizira da lijek izgleda obećavajuće, ali možda postoji tek mali ili nikakav dokaz da je taj lijek djelotvoran na bolesnicima.

Tek kada lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet, možemo biti sigurni da je lijek siguran za uporabu.

Na stranicama Europske agencije za lijekove, u dijelu *Rare disease designations*, nalaze se podaci o svim lijekovima za koje je bio podnesen zahtjev za dodjelu *orphan* statusa. Uz svaki lijek navedeno je mišljenje Povjerenstva za *orphan* lijekove koje može biti pozitivno ili

negativno. Popis sadrži i one lijekove za koje je zahtjev za dodjelom *orphan* statusa povučen ili je *orphan* status u međuvremenu istekao (13).

### 3.4. Poticaji i obveze

Proizvođač lijeka temeljem *orphan* statusa može od Europske agencije za lijekove zatražiti odgovarajući stručni i znanstveni savjet u cilju optimizacije razvoja lijeka te zatražiti savjete kako pripremiti dokumentaciju potrebnu za postupak registracije lijeka. On može od Europske agencije za lijekove tražiti i savjet o dokumentaciji potrebnoj da bi se u trenutku dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, faktor „značajna korist“, mogao potvrditi. S obzirom da Europski parlament na godišnjoj razini odobrava sredstva iz Europske komisije, Europska agencija za lijekove koristiti će upravo ta sredstva prilikom odobravanja lijekova s *orphan* statusom te će samim time dati i niže cijene usluga sponzorima. Kao dodatan poticaj, sponzori koji razvijaju *orphan* lijek mogu zatražiti bespovratna sredstva iz EU programa, kao i nacionalnih programa koji su namijenjeni za istraživanje i razvoj (12).

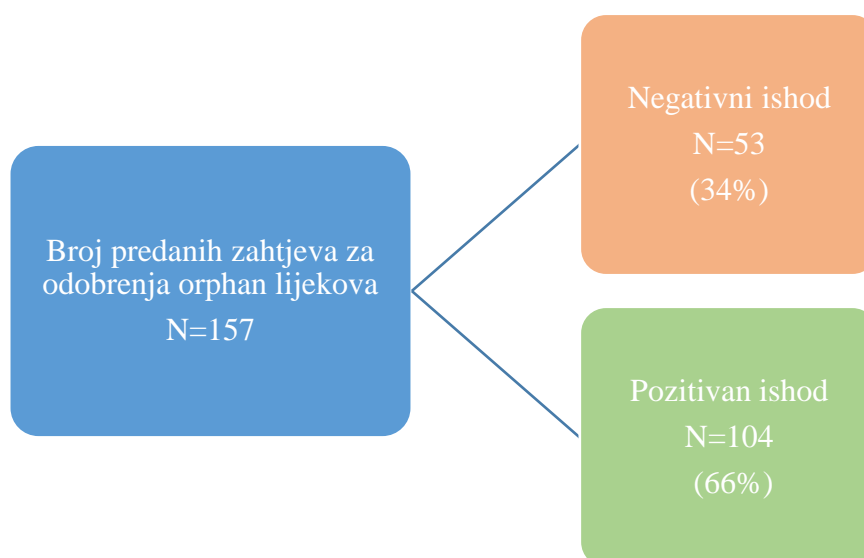
Nakon što lijek s *orphan* statusom dobije odobrenje za stavljanje u promet, on ima pravo ekskluzivnost na tržištu Europske unije u trajanju od 10 godina. Unutar navedenog perioda ne može se predati zahtjev, a niti odobriti „sličan“ lijek za jednaku indikaciju. Kako bi se navedeno spriječilo, preporuka podnositeljima zahtjeva je da prije podnošenja zahtjeva za davanjem odobrenja provjere u Registru postoji li lijek kojem je dodijeljen *orphan* status i na koji se primjenjuje period zaštite tržišta.

Da bi se procijenila korist poticaja na koje sponzori ostvaruju pravo, Provedena je analiza lijekova odobrenih u periodu od 2000. - 2013. godine. Cilj analize bio je proučiti čimbenike koji dovode do uspješnog odobrenja lijeka, s kojim izazovima se susreću proizvođači tijekom razvoja lijeka i na koji način koriste znanstveni savjet u postupku razvoja. Analiziran je broj

odobrenih *orphan* lijekova u odnosu na lijekove za koje je predan zahtjev za odobrenje. Također je analiziran i broj lijekova koji su odobreni za liječenje bolesti koje nisu rijetke i teške, tzv. *ne-orphan* lijekovi.

U razmatranom periodu predan je zahtjev za odobrenjem ukupno 157 lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti od čega ih je odobrenje dobilo 104, odnosno 66%.

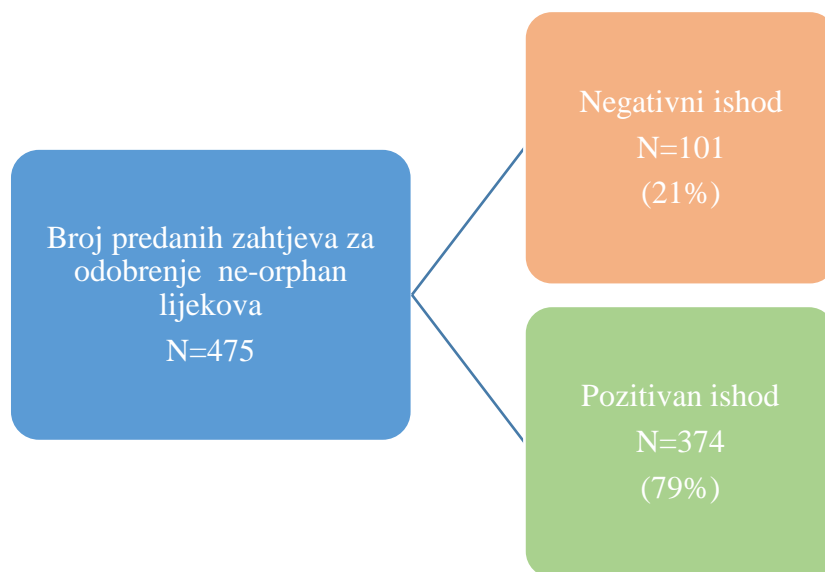
Od 53 lijeka koji nisu dobili odobrenje, za njih čak 40 je povučen zahtjev, dok je samo za 13 doneseno negativno mišljenje od strane Povjerenstva za humane lijekove Europske agencije za lijekove (*Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*).



Slika 1. Prikaz predanih zahtjeva za odobrenje *orphan* lijekova s pozitivnim odnosno negativnim ishodom u periodu od 2000. – 2013. g. (14)

Iako je 104 lijekova dobilo odobrenje, nisu svi zadržali i *orphan* status. Tijekom ocijene dokumentacije ustanovljeno je da 8 lijekova ne može zadržati *orphan* status s obzirom da nisu zadovoljili kriterije. Kriteriji za *orphan* status objašnjeni su u dijelu 3.3.

Što se tiče ne-orphan lijekova, odobrenje je dobilo 374 lijekova, od 475 predanih zahtjeva, odnosno njih čak 79%.



Slika 2. Prikaz predanih zahtjeva za odobrenje ne-orphan lijekova s pozitivnim odnosno negativnim ishodom u periodu od 2000. – 2013.g. (14)

Na temelju dobivenih podataka ustanovljeno je da se zahvaljujući donesenoj Uredbi odobrava sve više lijekova za rijetke i teške bolesti, međutim i dalje je veći postotak odobrenih *ne-orphan* lijekova.

Kao dodatna pomoć podnositeljima zahtjeva za registraciju *orphan* i *ne-orphan* lijekova je mogućnost traženja stručnog savjeta prilikom razvoja lijekova. Stoga je u ovoj studiji analiziran i udio lijekova za koje je bio tražen stručni savjet te je ustanovljeno da je taj broj u promatranom periodu povećan, za *orphan* lijekove čak za 46% dok je za *ne-orphan* lijekove uočen porast od 19% (14). Prema rezultatima studije možemo zaključiti da sponzori koriste

poticaje propisane Uredbom te da im je stručni savjet dobar putokaz kako dalje u razvoju lijeka.

Osim što mogu koristiti poticaje, sponzori su dužni na godišnjoj razini podnijeti Europskoj agenciji za lijekove izvješće u kojem moraju prikazati stupanj razvoja lijeka i to sve do podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja. Godišnje izvješće mora obuhvatiti pregled kliničkih studija koje su u postupku, opis plana ispitivanja za narednu godinu. Ako se pojave tekući problemi u procesu, teškoće u ispitivanju ili moguće izmjene koje mogu imati utjecaja na dodijeljeni *orphan* status, sponzori ih moraju navesti u izvješću. Tijekom razvoja lijeka može se promijeniti klasifikacija bolesti te se definirano stanje može modificirati kako bi bolje upućivalo na indikacije koje sponzor želi zatražiti. Postojeću odluku o dodijeljenom *orphan* statusu tada je moguće nadopuniti, međutim prijava za proširenjem ili izmjenom postojeće odluke potrebno je podnijeti prije podnošenja zahtjeva za davanjem odobrenja (12).

### 3.5. Odobravanje lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti

Nakon dobivanja *orphan* statusa sponzori mogu nastaviti s daljnjim razvojem lijeka koristeći poticaje koje im stoje na raspolaganju te ispunjavajući obaveze. Tijekom razvoja lijeka mogu promijeniti klasifikaciju bolesti ili modificirati definirano stanje kako bi bolje upućivalo na indikacije koje sponzor želi zatražiti. Indikacija koju sponzor prijavljuje kako bi dobio *orphan* status je vrlo često opširna s obzirom da se temelji na pretkliničkim podacima, odnosno nepotpunim podacima. Indikacija koja će na kraju biti odobrena, uglavnom se temelji na ispitanicima (pacijenata) koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i često može isključiti određene skupine kao što su npr. trudnice, djeca i sl. Proširenje ili izmjenu postojećeg statusa potrebno je podnijeti prije podnošenja zahtjeva za davanjem odobrenja.



Za davanje odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova za rijetke i teške bolesti iz država članica europskog gospodarskog prostora obavezan je centralizirani postupak davanja odobrenja. U centraliziranom postupku stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Europska agencija za lijekove, a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje Europska komisija te ono vrijedi za sve zemlje članice Europske unije. U ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti svakog lijeka pri Europskoj agenciji za lijekove uključeni su stručnjaci iz svih država članica Europske unije pa tako i Republike Hrvatske.

U postupku ocjene sudjeluje Povjerenstvo za humane lijekove Europske agencije za lijekove (*Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*).

Podnositelj zahtjeva i nositelj odluke o dodijeljenom *orphan* statusu (to mora biti ista pravna osoba), dokumentaciju za davanje odobrenja za lijekove s *orphan* statusom, uz zahtjev, podnosi Europskoj agenciji za lijekove. Sadržaj dokumentacije o lijeku propisan je važećom legislativom Europske unije.

### 3.5.1. Potvrda *orphan* statusa

Uz zahtjev za davanje odobrenja podnositelj zahtjeva treba podnijeti i zahtjev za zadržavanje *orphan* statusa kako bi se kvalificirao za 10-godišnji period ekskluzivnosti na tržištu koji nastupa nakon što se lijek odobri i svrsta u kategoriju *orphan* lijeka. U slučaju da je lijek s odobrenim *orphan* statusom odobren u Europskoj uniji i razdoblje tržišne zaštite se primjenjuje, podnositelj uz zahtjev za davanje odobrenja mora priložiti izvješće o procjeni sličnosti između lijeka za koji se podnosi zahtjev i odobrenog *orphan* lijeka s obzirom da legislativa nalaže da kada je dano odobrenje *orphan* lijeku, u sljedećih 10 godina, ne smije se izdati odobrenje za lijek s jednakom indikacijom za sličan lijek (12).

Sličnost se procjenjuje temeljem tri kriterija:

- Glavne strukturne značajke molekule
- Mehanizam djelovanja
- Terapijske indikacije

Pojednostavljeno govoreći, sličan lijek bio bi onaj lijek koji sadrži sličnu djelatnu tvar kao i odobreni *orphan* lijek i koji je odobren za jednaku indikaciju. Slična djelatna tvar je ili ista djelatna tvar ili djelatna tvar slične strukture te jednakog mehanizma djelovanja. U slučaju značajnih razlika u jednom ili više gore navedenih kriterija dva lijeka se neće smatrati sličnim (15).

Iako legislativa nalaže da kada je dano odobrenje *orphan* lijeku, u sljedećih 10 godina, ne smije se zaprimiti zahtjev ili izdati odobrenje za lijek s jednakom indikacijom za sličan lijek postoje iznimne situacije kada je to moguće. Ukoliko je nositelj odobrenja za originalni *orphan* lijek dao suglasnost za drugu aplikaciju, nositelj odobrenja nije u mogućnosti u potpunosti opskrbiti tržište ili drugi podnositelj zahtjeva može tvrditi u prijavi da je drugi lijek, iako sličan odobrenom *orphan* lijeku sigurniji, djelotvorniji ili klinički superiorniji odobrenje tada iznimno može biti dano za jednaku indikaciju sličnom lijeku.

Potvrda *orphan* statusa uključuje i ponovnu procjenu faktora „značajne koristi“.

Procjena faktora „značajne koristi“ uključuje i usporedbu lijeka s lijekovima odobrenim u periodu od kad je lijeku dan *orphan* status do trenutka predaje zahtjeva za davanje odobrenja. Klinički podaci su u toj fazi nužni za potvrdu značajne koristi koju lijek donosi za pacijenta i zdravstveni sustav u cjelini. Procjenu hoće li lijek zadržati *orphan* status ili ne, donose zajednički Povjerenstvo za *orphan* lijekove i Povjerenstvo za humane lijekove, Europske

agencije za lijekove. Ukoliko se lijeku ne potvrdi *orphan* status, dobiva odobrenje za stavljanje u promet ali kao *ne-orphan* lijek.

Ukoliko barem jedna od država članica Europske unije zatraži ponovnu procjenu *orphan* statusa, to je moguće 5 godina nakon što je lijeku dano odobrenje za stavljanje u promet.

Koliko je stvarno važna potvrda *orphan* statusa najbolje nam govori činjenica da je u periodu od travnja 2000. godine do prosinca 2015. godine od 1607 lijekova s potencijalnim *orphan* statusom samo 114 lijekova dobilo odobrenje za stavljanje u promet kao *orphan* lijekovi. U nekim je slučajevima odobreno dvije ili više indikacija pod istim odobrenjem, što ukupno daje 147 slučajeva gdje je potvrđen *orphan* status u trenutku davanja odobrenja za stavljanje u promet. Za neke lijekove poništen je *orphan* status nakon procjene Povjerenstva za *orphan* lijekove s obzirom da nije dokazana mala učestalost pojave bolesti ili nije dokazana značajna korist za lijek. Neki lijekovi su odobreni kao *ne-orphan* lijekovi. Za oko 30% lijekova nije potrebno preispitivati faktor značajne koristi iz razloga što su namijenjeni za liječenje bolesti za koje još ne postoji nikakav lijek niti metoda liječenja.

### 3.5.2. Postupci odobravanja

Postupak odobrenja *orphan* lijeka traje, kao i za sve druge lijekove koji se odobravaju centraliziranim postupkom, ukupno 210 dana bez uključenih pauza u proceduri (*clock stop*) kada se od nositelja odobrenja očekuju određeni odgovori na postavljena pitanja i uočene nejasnoće tijekom ocjene. Navedeni postupak moguće je skratiti na 150 dana (ubrzana procedura) ukoliko je riječ o lijekovima od velikoga javnog interesa, osobito sa stajališta terapijskih inovacija (16).

Farmaceutska industrija i udruge pacijenata često kritiziraju regulatorne agencije zbog odgađanja pristupa obećavajućim terapijama, međutim skraćivanje procedure prije stavljanja

lijeka u promet može povećati rizik da će lijekovi koji budu odobreni biti nedjelotvorni i nesigurni.

Europska agencija za lijekove koja je odgovorna za centralizirane postupke u Europskoj uniji, uz *uobičajeni* postupak, primjenjuje i dvije vrste postupaka za davanje odobrenja lijekovima na temelju nepotpunih podataka s ciljem da se zadovolje neispunjene medicinske potrebe pacijenata te interes javnog zdravstva.

U slučaju lijeka za rijetke i teške bolesti Agencija može dati tri vrste odobrenja:

- odobrenje za stavljanje lijeka u promet,
- uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet,
- odobrenje u iznimnim okolnostima.

Uz zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet potrebno je dostaviti svu cjelovitu dokumentaciju propisanu Uredbom.

Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet i odobrenje u iznimnim okolnostima može se izdati ako podnositelj zahtjeva nije u mogućnosti dostaviti cjelovitu dokumentaciju (17).

Ukoliko podnositelj dokaže pozitivan omjer koristi i rizika temeljen na ranim dokazima učinkovitosti za koje se očekuje da će imati pozitivan klinički ishod, Agencija mu može dati uvjetno odobrenje. Ovo je privremeno odobrenje i dokumentacija se pregledava jednom godišnje. Nakon što se dostavi cjelovita dokumentacija koja dokaže pozitivan omjer koristi i rizika, odobrenje prestaje biti uvjetno.

Odobrenje u iznimnim okolnostima može dobiti podnositelj zahtjeva kada nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima uporabe lijeka zbog razloga navedenih u tablici 1.

Tablica 1. Prikaz vrsta odobrenja na temelju nepotpune dokumentacije (17)

VRSTA ODOBRENJA	ODOBRENJE U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA	UVJETNO ODOBRENJE
OSNOVA	Nemogućnost dostavljanja cjelovite dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti lijeka	Ispunjavanje neispunjene medicinske potrebe Interes za javno zdravlje
UVJETI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indikacije za koje je lijek namijenjen se pojavljuju tako rijetko</li> <li>• uz trenutne znanstvene spoznaje, nije moguće navesti opsežne informacije,</li> <li>• prikupljanje takvih informacija bi bilo suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metoda liječenja, prevencija ili dijagnostički postupak za opasne i životno ugrožavajuće bolesti</li> <li>• lijekovi namijenjeni za korištenje u ozbiljnim situacijama koje priznaju Svjetska zdravstvena organizacija ili EU</li> </ul>
OBAVEZE	Dostavljanje podataka o sigurnosti i djelotvornosti	Dostavljanje podataka koji će potvrditi da je omjer koristi i rizika i dalje pozitivan, razriješiti sva pitanja koja se odnose na kakvoću, djelotvornost i sigurnost
PONOVNA PROCJENA	Jednom godišnje	Jednom godišnje
ISPUNJAVANJEM OBVEZA	Najčešće ne vodi kompletiranju dokumentacije i uobičajenom odobrenju	Vodi kompletiranju dokumentacije i uobičajenom odobrenju

Iako skraćivanje postupka odobravanja lijeka može povećati rizik, istraživanje iz 2015. godine navodi da su uvjetna odobrenja ipak korisna i pozitivna mjera.

Od 490 lijekova koje je Europska agencija odobrila u periodu 2006.-2015. godine (ne računajući generičke lijekove i biosimilare), njih 26 je uvjetno odobreno. Dva odobrenja se odnose na cjepiva odobrena tijekom pandemije H1N1 gripe za koje je odobrenje povučeno iz komercijalnih razloga. Od preostalih 24 odobrenja, 10 ih je uvjetno odobrenje zamijenilo

uobičajenim odobrenjem dok ih je 14 i dalje uvjetno odobrenih. Nijedan lijek Agencija nije povukla. Devet uvjetno odobrenih lijekova su *orphan* lijekovi (18).

HALMED na svojim internetskim stranicama objavljuje listu lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti odobrenih centraliziranim postupkom. Odobrenja navedenih lijekova važeća su u Republici Hrvatskoj, a objavljivanjem liste omogućuje se pristup informacijama o odobrenim lijekovima s *orphan* statusom u Republici Hrvatskoj, kao i pristup detaljnijim informacijama o pojedinom odobrenom lijeku (19).

### 3.6. Pedijatrijska populacija

Uredba za rijetke i teške bolesti donijela je veliki napredak u razvoju lijekova međutim i dalje postoje skupine lijekova na čijem se razvoju ne radi dovoljno ili se ne radi uopće. To su lijekovi koji se koriste u pedijatrijskoj populaciji. Uredba nije izričito osmišljena niti prilagođena s ciljem da poveća razvoj lijekova za djecu iako se dvije trećine svih rijetkih i teških bolesti pojavljuje upravo u pedijatrijskoj populaciji.

Karcinom je bolest koja se rijetko javlja kod djece i adolescenata, štoviše karcinomi u tim populacijama čine svega 2% svih karcinoma. S obzirom da je poznato više od 60 različitih malignih bolesti koje zahvaćaju pedijatrijsku populaciju, svaka takva bolest je jako rijetka bolest.

U rujnu 2016. godine u registru lijekova bilo je navedeno 155 odobrenja za *orphan* lijekove. Od ukupnog broja lijekova njih 65 su onkološki lijekovi, a samo su 2 indicirana isključivo za maligna stanja u pedijatrijskoj populaciji. Upravo ti brojevi pokazuju da unatoč značajnom napretku koji je postignut zadnjih godina, karcinom ostaje vodeći uzrok smrti djece starije od godinu dana. Svake godine život izgubi njih više od 6000 (20).

Lijekovi odobreni u Europskoj uniji koji imaju rezultate ispitivanja provedene prema pedijatrijskom planu ispitivanja (engl. *Paediatric investigation plan*; PIP) mogu zatražiti pravo ekskluzivnosti na tržištu za dodatne dvije godine.

### 3.7. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u Europskoj uniji

#### 3.7.1. Trenutna situacija

Pristup odgovarajućim lijekovima bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti je kompleksan proces s obzirom da je potrebna pozitivna kombinacija između odobrenja lijeka na razini Europske unije i određivanja cijene na nacionalnoj razini.

Do veljače 2017. godine smatra se da je dano otprilike 1450 pozitivnih mišljenja za djelatne tvari usmjerene za liječenje različitih indikacija rijetkih bolesti. Do istog tog datuma Europska agencija za lijekove dala je odobrenje za 130 lijekova, međutim dostupnost lijekova na nacionalnoj razini ostaje problem.

Osnovni problemi koji utječu na dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti su visoki troškovi i vrlo često slabi dokazi da je lijek odgovarajuće sigurnosti i djelotvornosti. Bez obzira na te probleme, takvi lijekovi imaju važnu ulogu u društvu jer poboljšavaju kvalitetu života bolesnika te povećavaju ograničene mogućnosti liječenja određene rijetke bolesti. S obzirom da su troškovi terapije takvih bolesti izrazito visoki, povrat sredstava je jedina opcija da bi lijek mogao postati dostupan bolesnicima. Značajna varijabilnost i nejednakost između broja dostupnih lijekova primijećena je u državama članicama Europske unije (21).

Iako svaka država ima različitu zdravstvenu politiku i različita sredstva koja izdvaja za lijekove za rijetke i teške bolesti, pitanje na koje odgovor mora naći svaka država članica je – Je li plaćanje skupog liječenja samo za nekoliko pojedinaca moguće i na koji način će se to

odraziti na ukupna sredstva namijenjena zdravstvenom sustavu? Upravo zbog toga takvi su lijekovi izazov za zdravstveni sustav svake države članice Europske unije.

Istraživanje iz 2018. godine provedeno na Sveučilištu u Ljubljani (22) obuhvatilo je 125 lijekova odobrenih od strane Europske agencije za lijekove u periodu 2005.-2014. godine.

Studijom je utvrđeno da je od 125 lijekova za rijetke i teške bolesti, njih 71 dobilo *orphan* status, dok se njih 54 koristi za liječenje rijetkih bolesti, ali ne udovoljavaju kriterijima za *orphan* status. Dodatno je utvrđeno da je svake godine odobreno između 7 i 18 novih lijekova za rijetke bolesti, a prema anatomsko terapijsko kemijskoj klasifikaciji, 44% odobrenih lijekova su novi antineoplastični i imunomodulirajući lijekovi namijenjeni za liječenje rijetkih vrsta karcinoma.

Studija je u fokus stavila tri važna čimbenika koji utječu na dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti:

- broj lijekova za rijetke i teške bolesti u kontinuiranoj uporabi,
- vrijeme od odobrenja do početka uporabe,
- ukupni troškovi.

Rezultati su pokazali da se najviše lijekova za rijetke i teške bolesti koristi u Njemačkoj te u Ujedinjenom Kraljevstvu, 91% odnosno 85% odobrenih lijekova. Države koje koriste između 60% i 70% lijekova za rijetke i teške bolesti su Švedska, Italija, Norveška i Francuska. Najmanje lijekova za rijetke i teške bolesti koriste Grčka, Irska, Bugarska, Rumunjska i Republika Hrvatska.

Proučavanjem vremenskog perioda potrebnog od odobrenja lijeka pa do kontinuirane uporabe, najkraći vremenski period uočen je u Njemačkoj, svega tri mjeseca mora proći da bi lijek bio dostupan za bolesnika i taj period je jednak za lijekove za rijetke i teške bolesti kao i za lijekove za uobičajene bolesti.



U Ujedinjenom Kraljevstvu, Švedskoj, Norveškoj i Švicarskoj taj period traje dvostruko više, odnosno 6 mjeseci.

Međutim ako se pogleda koliko je vremena potrebno da lijek nakon odobrenja dođe do bolesnika u manjim državama kao što su Republika Hrvatska i Slovenija, zaključuje se da je 6 mjeseci zapravo jako kratak period. Mala europska tržišta lijekovima kao što su Bugarska, Republika Hrvatska, Češka, Rumunjska i Slovenija ponekad moraju čekati 5 i više godina kako bi se lijek za rijetke i teške bolesti počeo kontinuirano upotrebljavati.

Troškovi za rijetke i teške bolesti svake godine rastu s obzirom da se odobravaju novi lijekovi. Najveći rashodi za lijekove za rijetke i teške bolesti uočeni su u Njemačkoj, Švicarskoj, Francuskoj i Belgiji, dok je uočeno da je u promatranom periodu Grčka izdvajala najmanje sredstava po stanovniku za lijekove.

Studija pruža uvid u dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti bolesnicima u 22 europske države. Broj odobrenih lijekova za rijetke i teške bolesti se povećao nakon 2010. godine, ali broj lijekova koji su u kontinuiranoj uporabi te utrošena sredstva za iste lijekove znatno variraju između država članica. Unatoč tim razlikama, neki lijekovi dostupni su u svim članicama i uglavnom su indicirani za liječenje rijetkih karcinoma i imunoloških bolesti.

Manja tržišta, kao što su bugarsko, hrvatsko, češko, grčko, mađarsko, poljsko, rumunjsko, slovensko i slovačko svojim bolesnicima nude između jedne trećine i polovine lijekova što je značajan broj lijekova za rijetke i teške bolesti. Međutim, vrijeme do prve uporabe je mnogo dulje i jako promjenjivo u odnosu na veća europska tržišta. Mogući razlozi za manji broj lijekova su lošije gospodarske prilike, ali i odluka farmaceutskih kompanija kada će u tim državama staviti lijek u promet.

Ipak, neke od tih malih država, kao što su Bugarska, Republika Hrvatska, Češka, Mađarska, Rumunjska, Poljska, Slovačka i Slovenija imaju poseban režim povrata sredstava koji pokriva

ukupne troškova za većinu lijekova za rijetke bolesti. S druge strane, u Grčkoj, bolesnici sami moraju plaćati troškove lijeka ukoliko troškovi premašuju određenu referentnu vrijednost.

Studija je pokazala da su najveći izdaci za lijekove za rijetke bolesti bili u članicama s najvećim brojem lijekova u prometu, odnosno u državama gdje je najkraći vremenski period od odobrenja do uporabe, u Njemačkoj, Švicarskoj, Francuskoj i Belgiji. Države u kojima je kratak period od odobrenja do bolesnika imaju posebne mehanizme kojima olakšavaju pristup bolesnika lijeku, a najvažniji mehanizam je taj da te države svojim bolesnicima odobravaju punu ili znatnu naknadu iz državnog proračuna. Njemačka daje potpunu naknadu, Belgija ima poseban fond solidarnosti za rijetke bolesti, Francuska nudi djelomičnu naknadu, a Švicarska nadoknađuje 10% doplate (22).

Upravo takvi rezultati pokazuju u kojoj mjeri gospodarska i politička situacija pojedine države članice utječe na dostupnost lijekova. Odobrenje lijeka je važan segment, međutim kada farmaceutska industrija uspije otkriti neki lijek, to i dalje nije dovoljno da bolesnik osjeti korist od istog.

### 3.7.2. Plan za bolje sutra

Aktivnosti u području rijetkih bolesti jedan su od prioriteta djelovanja Europske unije, a u korist tome govori i to da je u studenome 2008. godine Europska komisija prihvatila dokument „Priopćenje Komisije Europskom parlamentu, Vijeću, Europskom ekonomskom i društvenom povjerenstvu i Povjerenstvu regija o rijetkim bolestima: izazovi Europe“ (*Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: on Rare Diseases: Europe's challenges*). Dokument podupire države članice da organiziraju i

osiguraju dijagnostiku, liječenje i skrb za 36 milijuna građana oboljelih od rijetkih bolesti. Europsko vijeće je u lipnju 2009. godine prihvatilo “Preporuke Vijeća o akciji u području rijetkih bolesti” (*Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases*) u kojem su dane osnovne smjernice za donošenje nacionalnih planova za rijetke bolesti do 2013. godine za sve države članice.

Preporuke Vijeća na području rijetkih bolesti uključuju (23):

- donošenje nacionalnih planova za rijetke bolesti u svim državama članicama kako bi se osigurala jednaka dostupnost kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti uključujući dijagnostiku, liječenje, primjenu *orphan* lijekova, na osnovi jednakosti i solidarnosti za sve oboljele na cijelom teritoriju EU-a,
- utvrđivanje zajedničke definicije rijetkih bolesti, osiguranje odgovarajućeg kodiranja rijetkih bolesti kako bi postale vidljive u zdravstvenim sustavima te organiziranje popisivanja i izrade popisa rijetkih bolesti,
- poticanje istraživanja uzroka i mogućnosti liječenja rijetkih bolesti,
- uspostavljanje relevantne znanstvene organizacije i europske mreže referentnih centara za rijetke bolesti,
- provođenje zajedničke ekspertize u području rijetkih bolesti na europskoj razini,
- osnaživanje udruga oboljelih od rijetkih bolesti,
- osiguranje održivosti svih predviđenih aktivnosti na području rijetkih bolesti.

Kako bi se osigurao razvoj smjernica i preporuka za izradu nacionalnih akcijskih planova na području rijetkih bolesti osigurana je provedba Europskog projekta za razvoj nacionalnih planova (EUROPLAN,) koji je u ožujku 2010. godine pripremio dokument “Preporuke za razvoj nacionalnih planova za rijetke bolesti” (*Recommendations for the development of national plans for rare diseases*), a potom i dokument „Izbor indikatora za evaluaciju

postignuća inicijativa u području rijetkih bolesti“ (*Selecting indicators to evaluate the achievements of RD initiatives*). Korištenjem takvih preporuka u okviru provođenja nacionalnih planova za rijetke bolesti, države članice mogu koristiti nove informacijske i komunikacijske tehnologije, kao i dijagnostiku i liječenje oboljelih od rijetkih bolesti izvan svojih granica, u slučajevima kada se odgovarajuća skrb neće moći osigurati unutar zemlje. Također će biti moguće jednostavnije uključivanje u međunarodna klinička ispitivanja novih lijekova. Na razini Europe osigurali bi se zajednički protokoli za metode probira, dijagnostiku, liječenje, edukaciju i organizaciju socijalnih službi u području rijetkih bolesti. Umrežila bi se istraživanja i harmoniziralo liječenje *orphan* lijekovima. Takve aktivnosti provoditi će se u okviru Europskih mreža izvrsnosti. Osnova za stvaranje Europskih mreža izvrsnosti u području rijetkih bolesti je “Europska direktiva o primjeni prava pacijenta na prekograničnu zdravstvenu zaštitu” (*EU Directive on the application of patients' rights in cross-border healthcare*).

### 3.8. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u državama Balkanskog poluotoka

Dostupnost *orphan* lijekova u državama istočne Europe, posebice na Balkanu, što uključuje i države članice Europske unije i države kandidate za ulazak u uniju, još je kompleksnija.

Tome dodatno pridonosi i činjenica da odobrenja za lijekove odobrene centraliziranim postupkom nisu važeća u državama koje nisu članice unije.

Većina od tih Balkanskih država su mala farmaceutska tržišta bez prevelike uloge u određivanju cijena te specifične skupine lijekova.

Dodatan razlog je i taj što su resursi namijenjeni za zdravstvo Balkanskih država znatno ograničeni, a manjak financijskih sredstava za lijekove je ozbiljna prepreka za dostupnost.

Međutim, u tijeku je EU integracija balkanske regije te nastojanje da se poboljša prekogranična zdravstvena suradnja što zahtjeva i dodatnu dubinsku analizu dostupnosti lijekova u državama te regije te reevaluacija nacionalnih zdravstvenih sustava u području lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti.

Studija provedena na Sveučilištu u Kragujevcu (24) usporedila je dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti između Balkanskih država, pet članica Europske unije: Bugarske, Republike Hrvatske, Grčke, Rumunjske i Slovenije te dvije države koje su kandidati za ulazak u Europsku uniju, Srbije i Crne Gora. U analizu si bili uključeni lijekovi koji bili odobreni do 01.01.2017. godine.

Pristup lijekovima definiran je kao proces u tri koraka:

- stavljanje lijeka u promet,
- dostupnost koja uključuje određivanje cijena u skladu s nacionalnom legislativom,
- naknada sredstava iz državnog proračuna.

S obzirom na takva tri koraka, *orphan* lijekovi su klasificirani u tri kategorije:

- registriran lijek,
- dostupan lijek,
- pristupačan lijek.

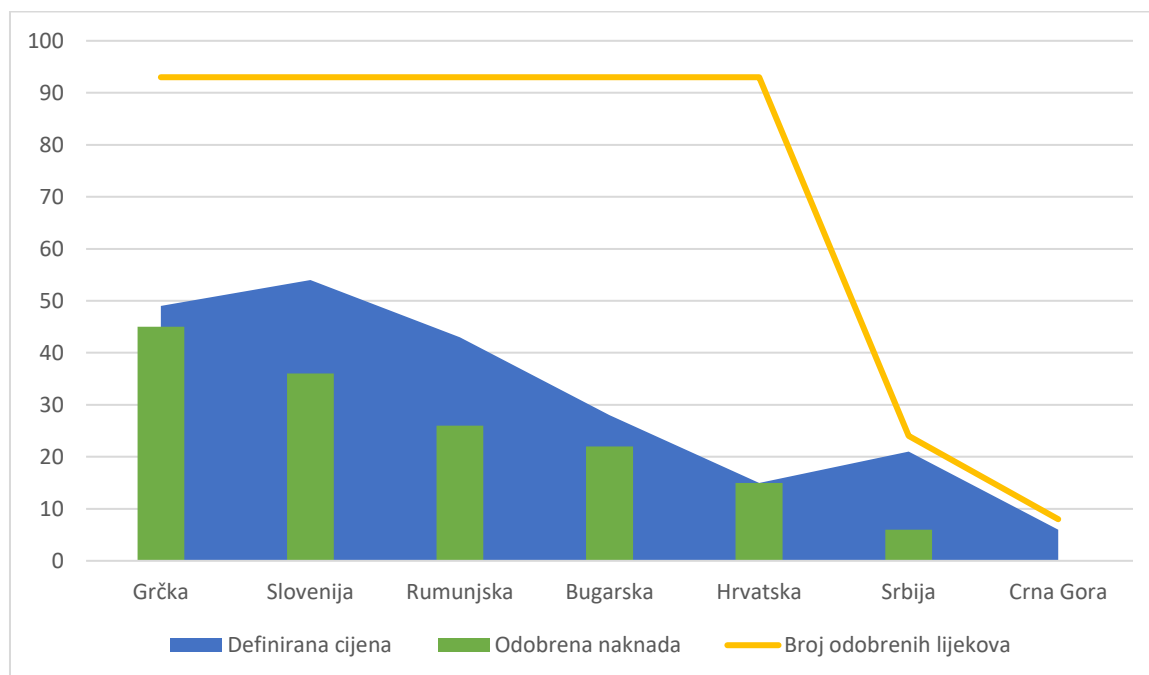
Odobranje lijeka i povrat sredstava iz državnog proračuna su važni faktori za dostupnost *orphan* lijekova. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet omogućuje dostupnost lijeka, dok povrat sredstava za taj isti lijek omogućuje i njegovu pristupačnost.

U promatranom periodu centraliziranim postupkom je odobreno 93 lijekova za rijetke i teške bolesti te su ti lijekovi trebali biti dostupni u svim državama članicama Europske unije. U državama koje su tek kandidati za ulazak u Europsku uniju, odobreno je puno manje lijekova, u Srbiji svega 24 lijekova za rijetke i teške bolesti, a u Crnoj Gori njih samo 8.

Proučavajući drugi važan faktor, tj. određivanje cijene lijeka, dostupnost se dodatno smanjuje. Od 93 odobrenih lijekova za njih nešto više od polovice, 54 lijekova, određena je cijena u Sloveniji, dok je u ostalim državama taj broj još manji.

Zadnji faktor koji određuje dostupnost takvih lijekova na tržištu je naknada sredstava iz državnog proračuna. Taj faktor dodatno smanjuje dostupnost lijeka pacijentu.

Grčka refundira dio sredstava za 45 *orphan* lijekova, Slovenija za njih 36, Rumunjska za njih 26, a ostale države za još manje lijekova.



Slika 3. Prikaz broja odobrenih lijekova, broja lijekova za koje je definirana cijena i broja lijekova za koje je odobrena naknada sredstava iz državnog proračuna u državama Balkanskog poluotoka (24)

Istraživanje je pokazalo da su Grčka i Slovenija države s najvećim izdvajanjem za zdravstvo po stanovniku, a samim time je bolja i dostupnost lijekovima, dok zdravstveni sustav Srbije i Crne Gore jako zaostaju za državama članicama Europske unije.

Za 29 lijekova od 93 odobrenih nije definirana cijena niti u jednoj od promatranih država, a za samo 4 lijeka definirana je cijena i odobrena naknada iz državnog proračuna u svim državama, osim u Crnoj Gori.

Države koje nisu članice Europske unije imaju prepreku već na prvom faktoru, na odobrenju lijeka. Lijek odobren centraliziranim postupkom kojim je odobrenje dala Europska agencija za lijekove, dostupan je samo u državama članicama Europske unije.

Da to nije jedini faktor dostupnosti najbolje pokazuje faktor određivanja cijena, koji je ključan u određivanju je li lijek samo dostupan ili i pristupačan.

*Orphan* lijekovi kojima je dano odobrenje od Europske agencije za lijekove su odobreni u svim državama članicama Europske unije, međutim oni su samo virtualno dostupni u svim zemljama članicama.

Ako se pogleda kolika je prava, a ne virtualna dostupnost lijekova u državama članicama Europske unije, vidljivo je da od svih odobrenih lijekova, za njih 39 u Sloveniji te za čak 78 u Hrvatskoj nije određena cijena, a samim time su samo virtualno dostupni bolesnicima na tom području.

Čak za jednu trećinu svih odobrenih *orphan* lijekova nije definirana cijena niti u jednoj državi na Balkanskom području. To je poražavajuća statistika i ne ide u korist činjenici da politika Europske unije na području rijetkih bolesti bilježi same uspjehe.

Grčka, Bugarska, Slovenija, Republika Hrvatska i Crna Gora imaju nacionalne planove za rijetke bolesti dok su u Rumunjskoj aktivnosti vezane uz rijetke bolesti dio nacionalne

zdravstvene strategije, ali kao jedna od vrsta nezaraznih bolesti. U Srbiji je nacionalni plan za rijetke bolesti još u procesu razvoja.

Ova studija pokazala je da se balkanska regija može podijeliti u tri skupine s obzirom na dostupnost lijekova.

U prvu skupinu ulaze Slovenija i Grčka, kao zemlje s najboljom dostupnosti, u drugoj su skupini Rumunjska, Bugarska i Republika Hrvatska, a u trećoj, najlošijoj skupini nalaze se Srbija i Crna Gora, kao države čiji bolesnici najteže dolaze do lijekova za rijetke i teške bolesti.

Iako države Balkanskog poluotoka i dalje imaju problem dostupnosti lijekova za rijetke i teške bolesti, bolja dostupnost u državama članicama Europske unije u odnosu na dostupnost u državama koje još nisu članice pokazuje da regulativa Europske unije, posebice Uredba za lijekove za rijetke i teške bolesti značajno utječe na dostupnost takvih lijekova.

Na dostupnost lijekova utječe također i gospodarska situacija u državi te veličina tržišta lijekovima. Mala tržišta, kao što je to npr. tržište Republike Hrvatske, farmaceutskim kompanijama nije financijski isplativo, odnosno nije poslovno zanimljivo.

Poboljšanje i optimizacija dostupnosti lijekova za rijetke i teške bolesti zadatak je koji mora uključivati više dionika i kojem se mora pristupiti na više razina. Nositelji odobrenja za lijekove za rijetke i teške bolesti koriste mnoge pogodnosti i poticaje prilikom proizvodnje i odobravanja tih lijekova međutim nakon dobivenog odobrenja dio tih nositelja odluči zanemariti tržište istočne Europe, a to nikako nije pravedno prema tim državama. Iz gospodarske perspektive to je logično, međutim kada se gleda dobrobit zdravstvenog sustava, to je nešto što je potrebno ispraviti. Svaka je država odgovorna za vlastiti nacionalni sustav određivanja cijena i određivanja naknada za lijekove iz državnog proračuna, međutim ukoliko je lijek odobren centraliziranim postupkom, a samim time ima važeće odobrenje u svakoj



državi članici Europske unije, nositelj odobrenja za taj lijek bi se trebao pobrinuti da tom lijeku bude određena cijena u svakoj državi članici.

Problem dostupnosti je tek malen problem ako se uspoređuje s problemom pristupačnosti. To je problem koji svaka država rješava na nacionalnoj razini. Sredstva izdvojena za zdravstvo, potrebe za lijekom, ali i očekivanja bolesnika, variraju od države do države. Međutim gospodarska situacija u državama Balkanskog poluotoka je loša i jedno od mogućih rješenja je da dvije ili nekolicina država nekom zajedničkom inicijativom utječu na dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti s obzirom da svaka država zasebno nema tu mogućnost.

### **3.9. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u Republici Hrvatskoj**

#### **3.9.1 Nacionalni plan**

U Republici Hrvatskoj je 2008. godine pri Hrvatskom liječničkom zboru osnovano Hrvatsko društvo za rijetke bolesti s ciljem promicanja znanja o rijetkim bolestima te unaprjeđenja medicinske prakse, dijagnostike i liječenja takvih bolesti. Na poticaj društva, a u skladu s preporukama Europske unije, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske pristupilo je sustavnom rješavanju problema oboljelih od rijetkih bolesti stvaranjem sveobuhvatnog okvira koji bi osigurao najvišu razinu suvremene zaštite, pristupačnost svim pravima i njihovo ostvarivanje bez diskriminacije. Na temelju Odluke ministra zdravstva od 24. svibnja 2010. godine, s ciljem sveukupnog djelovanja na području promicanja i zaštite prava osoba oboljelih od rijetkih bolesti, osnovano je Povjerenstvo Ministarstva zdravstva za izradu i praćenje provedbe Nacionalnog programa za rijetke bolesti. Navedeno Povjerenstvo istaknulo je nekoliko prioriteta na području rijetkih i teških bolesti. Osim glavnog prioriteta koji je osiguranje dostupnosti lijekova za rijetke bolesti ustanovljeno je da je potrebno unaprijediti

znanje i dostupnost informacija o rijetkim bolestima, podupirati razvoj registara rijetkih bolesti, podupirati rad i razvoj mreže referentnih centara i relevantnih znanstvenih organizacija za rijetke bolesti, poticati znanstvena istraživanja te poticati međunarodno umrežavanje i suradnju u području rijetkih bolesti (25).

Procjenjuje se da u Republici Hrvatskoj ima oko 250.000 oboljelih od rijetkih bolesti, prema podacima Europske organizacije za rijetke bolesti. Međutim, točni i sveobuhvatni epidemiološki i/ili statistički podatci o rijetkim bolestima u Republici Hrvatskoj ne postoje. Pored toga što oboljeli nisu dijagnosticirani, različitost mjesta i oblika zbrinjavanja oboljelih od rijetkih bolesti (specijalizirani centri, ordinacije obiteljske medicine, klinike i opće bolnice) dodatno otežavaju njihovu pravovremenu identifikaciju i praćenje.

U Republici Hrvatskoj nema sveobuhvatnog popisa niti registra rijetkih bolesti. Postoje tek neki registri pojedinih skupina bolesti ili neke određene bolesti.

Registar za praćenje prirođenih mana u sklopu međunarodne mreže registara kongenitalnih anomalija EUROCAT prati porode u pet hrvatskih regija (oko 21% poroda godišnje), upisuju se sve prirođene malformacije, genetički sindromi, koštane displazije i kromosomske anomalije što obuhvaća najveći broj rijetkih bolesti.

Od 2010. godine EUROCAT je pristupio Drugom programu zajednice iz područja zdravstva, država članica i Europske komisije. U okviru takve zajedničke akcije u provedbu su kao partneri uključeni Ministarstvo zdravstva i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za praćenje kongenitalnih anomalija.

Republika Hrvatska je također uključena u mrežu europskih registara za cističnu fibrozu, mrežu registara oboljelih od rijetkih neuromišićnih bolesti, mrežu registara oboljelih od primarnih imunodeficijencija (pri Europskom udruženju za imunodeficijencije) i Europsku mrežu registara za intoksikacijski oblik metaboličkih bolesti.

Referentni centri za rijetke bolesti uključuju svoje pacijente u međunarodne *on-line* registre za specifične poremećaje (Fabryjeva bolest, mukopolisaharidoze tip I i II, Pompeova bolest).

Centri pružaju informacije o rijetkim bolestima kako stručnjacima putem tečajeva trajne edukacije, stručnih i znanstvenih skupova posvećenih rijetkim bolestima tako i pripremom i objavljivanjem edukacijskog materijala za pacijente i javnost.

Odobrenje za početak i nastavak liječenja skupim lijekovima nije vezano uz referentne centre nego je prepušteno pojedinim bolnicama, bolničkim povjerenstvima i Povjerenstvu za lijekove Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

U Republici Hrvatskoj trenutno postoje tri veća referentna centra za rijetke bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske:

- Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija (Klinika za dječje bolesti Zagreb),
- Referentni centar za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece (Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb),
- Referentni centar za rijetke i metaboličke bolesti (Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb).

Pored toga, postoje i referentni centri koji se bave pojedinom rijetkom bolesti ili manjim skupinama rijetkih bolesti (npr. solidni tumori dječje dobi, nasljedne bulozne epidermolize).

Znanstvena istraživanja na području rijetkih bolesti u Republici Hrvatskoj odvijaju se u sklopu projekata Ministarstva znanosti i obrazovanja te u sklopu pojedinih međunarodnih projekata. Tek oko 1% projekata Ministarstva znanosti i obrazovanja ima za predmet istraživanja rijetke poremećaje uključujući temeljna istraživanja i kliničke studije.

Klinička su ispitivanja ograničena malim brojem pacijenata, pa su kliničke studije većinom organizirane na međunarodnoj razini.

Istraživanja u području rijetkih bolesti su malobrojna, raspršena i fragmentirana pa ih je potrebno posebno poticati uz umrežavanje i koordinaciju na nacionalnoj i međunarodnoj razini.

### 3.9.2. „Lista posebno skupih lijekova“

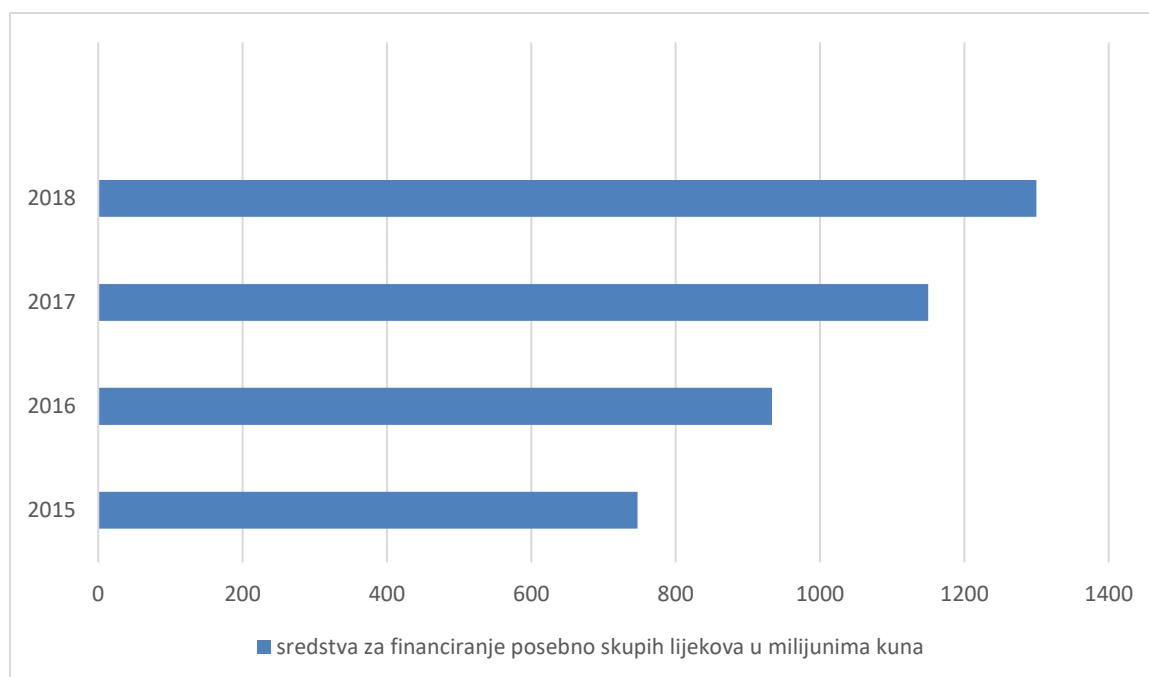
Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (NN broj 83/13 i 12/14) propisuje kriterije koje lijek mora zadovoljiti da bi bio na osnovnoj odnosno dopunskoj listi lijekova, a članak 22. tog Pravilnika propisuje dodatne uvjete koji moraju biti zadovoljeni ako prilikom podnošenja prijedloga za stavljanje lijeka na osnovnu listu nositelj želi lijek uvrstiti i na Popis posebno skupih lijekova (26).

„Lista posebno skupih lijekova“ na kojoj se nalaze i skupi lijekovi za neke rijetke bolesti utvrđena je 2006. godine, a od 15. studenoga 2010. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode na svojim mrežnim stranicama objavljuje popis lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti. Lijekovi u Europskoj uniji imaju odobren *orphan* status i europsko odobrenje za stavljanje lijeka u promet, a u skladu s time odobreni su i u Republici Hrvatskoj. Za stavljanje lijeka na listu posebno skupih lijekova propisana je detaljna procedura te o istom odlučuje Upravno vijeće Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, a o prijedlogu za stavljanje lijeka na Popis raspravlja Povjerenstvo za lijekove.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje u okviru svojih ukupnih sredstva izdvaja određeni iznos za lijekove s Popisa posebno skupih lijekova.

U Republici Hrvatskoj je 2005. godine uspostavljen Fond za posebno skupe lijekove kako bi se osigurala dostupnost tih lijekova, a od tada do danas su sredstva za financiranje posebno skupih lijekova višestruko povećana. Tako je u 2015. g. bilo osigurano oko 747,4 milijuna kuna, u 2016. g. oko 933,5 milijuna kuna, a u 2017. g. oko 1,15 milijarde kuna.

Taj se iznos kontinuirano povećava te je procijenjeno da je u 2018. g. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje za posebno skupe lijekove izdvojio oko 1,3 milijarde kuna, što je povećanje od oko 85% u odnosu na 2015. godinu.



Slika 4.: Prikaz porasta izdvojenog iznosa za posebno skupe lijekove u Republici Hrvatskoj (27)

O visini tih sredstava dovoljno govori činjenica da taj iznos nadilazi 1% državnog proračuna.

Posebna se pažnja posvećuje upravo liječenju djece oboljele od rijetkih i teških bolesti, pa se na Popisu posebno skupih lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje nalaze brojni skupi i inovativni lijekovi namijenjeni liječenju djece.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje uveo je mehanizme kontrole porasta potrošnje lijekova. Ugovorom je definirana maksimalna financijska potrošnja. Ugovori se sklapaju s

nositeljima odobrenja te se prati potrošnja kako bi se spriječila zlouporaba što je omogućilo uštede i stavljanje novih lijekova na listu. Kako je riječ o fiksnim godišnjim ugovorenim iznosima, može se javiti problem kod uključivanja u liječenje novootkrivenih bolesnika.

Osigurane osobe ostvaruju pravo na posebno skupe lijekove na osnovi odobrenja Povjerenstva za lijekove bolničke zdravstvene ustanove u kojoj se osigurana osoba liječi i odluke Povjerenstva za lijekove Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Povjerenstva za lijekove donose odluku o liječenju bolesnika lijekovima koji nisu na osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kao i lijekovima koji se koriste za liječenje nekih rijetkih bolesti, a kada indikacija za primjenu lijeka nije odobrena od nadležnog regulatornog tijela i uvrštena u Sažetak opisa svojstva lijeka (tzv. *offlabel* primjena lijeka).

### 3.9.3. Realnost – Spinraza

Osim što je najviše spominjan lijek u hrvatskoj javnosti Spinraza je također i lijek za rijetke i teške bolesti. Budući da je broj osoba oboljelih od spinalne mišićne atrofije nizak, ta se bolest smatra „rijetkom” te je lijek Spinraza dobio status lijeka za liječenje rijetkih bolesti, tzv. „orphan“ status 2. travnja 2012. godine. Iako je spinalna mišićna atrofija rijedak poremećaj, to je najčešći genetski uzrok smrtnosti novorođenčadi i glavni uzrok dječjeg morbiditeta.

Europska agencija za lijekove u svojoj je procjeni prepoznala ozbiljnu narav bolesti, spinalne mišićne atrofije i hitnu potrebu za učinkovitim liječenjem. Europska komisija izdala je odobrenje za stavljanje lijeka Spinraza u promet koje vrijedi na prostoru Europske unije od 30. svibnja 2017. godine. Lijek je odobren ubrzanom procedurom jer je utvrđeno da se radi o

posebnom interesu za javno zdravlje, s obzirom da ne postoje dostupne terapije za gore navedenu bolest.

### 3.9.3.1. Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku Spinraza

Spinalna mišićna atrofija je autosomno recesivna neuromuskularna bolest koju karakterizira degeneracija motornih neurona u prednjem rogu leđne moždine, što posljedično dovodi do slabosti i propadanja mišića, uključujući mišića povezanih s plućima.

Bolest se javlja kao rezultat smanjene razine SMN proteina (*survival motor neuron*) čemu su uzrok homozigotne delecije i mutacije unutar gena SMN1. Nedostatak tog proteina uzrokuje disfunkciju a posljedično i smrt motornih neurona. Bolesnici s najtežim oblicima nikada ne postižu sposobnost samostalnog sjedenja i bez dobre potporne skrbi umiru prije napunjene 2. godine. Bolesnici s blažim oblicima bolesti mogu duže preživjeti, ali imaju progresivnu nesposobnost.

Lijek Spinraza sadrži djelatnu tvar nusinersen, a cilj terapije je omogućiti proizvodnju funkcionalnog SMN proteina, čime se sprječava degeneracija motornih neurona kralježnice i posljedična slabost mišića.

Takvim bi se lijekom potencijalno moglo omogućiti napredak kod djece koja još nisu razvila kliničke simptome te spriječiti pogoršanje ili moguće povratiti određene funkcije kod djece koja su već u određenoj mjeri onesposobljena.

Klinička djelotvornost lijeka temelji se na rezultatima osam studija koje su provedene ili se u određenoj mjeri i dalje provode. U studije su uključeni bolesnici s različitim fenotipovima bolesti međutim bolesnici s vrlo teškim, urođenim simptomima te odrasli bolesnici s blagim simptomima nisu uključeni u studije.

Osim što u studije nisu uključene sve dobne skupine i svi tipovi bolesti, dodatan nedostatak je i nepostojanje dugoročnih podataka, nije poznato može li se jačina učinka mijenjati kako bolest napreduje i kako bolesnici odrastaju.

Procjena sigurnosti ovog lijeka temeljila se na podacima iz dvaju kliničkih ispitivanja faze 3 kod dojenčadi i djece kojima je dijagnosticirana spinalna mišićna atrofija, zajedno s podacima iz otvorenih studija koje su uključivale predoptomatsku dojenčad kojoj je spinalna mišićna atrofija genetski dijagnosticirana te dojenčad i djecu s dijagnosticiranom bolesti. Od 260 bolesnika koji su primali Spinrazu do maksimalno četiri godine, 154 bolesnika je liječeno najmanje jednu godinu.

Ne reagiraju svi bolesnici pozitivno na liječenje Spinrazom, međutim uočena je djelotvornost lijeka kod više fenotipova bolesti (28).

Još uvijek nisu dostupni rezultati studija provedenih u bolesnika s vrlo teškim urođenim simptomima bolesti kao ni u odraslih bolesnika s blagim, početnim stadijem bolesti, međutim temeljem djelotvornosti koja je pokazana na drugim fenotipovima bolesti, smatra se da bi ovaj lijek bio djelotvoran i za te skupine bolesnika.

Odluka o liječenju trebala bi se temeljiti na individualiziranoj stručnoj procjeni očekivane koristi u odnosu na potencijalne rizike za tu osobu. Osim toga, potrebu za nastavkom terapije treba redovito preispitivati na pojedinačnoj osnovi, pogotovo jer dugoročni podaci nisu u ovom trenutku dostupni.

S ciljem prikupljanja dodatnih podataka koji prikazuju odnos korist-rizik ovog lijeka, dano je uvjetno odobrenje uz obavezu završetka dviju studija koje se provode nad simptomatskim i predoptomatskim bolesnicima sa spinalnom mišićnom atrofijom. Očekuje se da će rezultati takvih studija pomoći u procjeni dugoročne učinkovitosti i sigurnosti lijeka Spinraza.



Ti rezultati su potrebni i kako bi se dodatno prilagodila doze lijeka s promjenom tijeka bolesti i pozitivnim učincima lijeka.

### 3.9.3.2. Spinraza u Republici Hrvatskoj

Lijek je 24. travnja 2018. godine uvršten na Osnovnu listu lijekova Zavoda, za liječenje spinalne mišićne atrofije tipa I, II i III čime je osiguranicima omogućeno dobivanje lijeka na teret obveznog zdravstvenog osiguranja, za što su također osigurana potrebna financijska sredstva u 2018. i 2019. godini.

Međutim, iako je lijek uvršten na Osnovnu listu, on i dalje nije dostupan svim bolesnicima. Povjerenstvo za lijekove Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje na temelju dostupnih podataka o lijeku donijelo je kriterije koje bolesnik mora zadovoljiti kako bi mu takav lijek bio dostupan:

- bolesnik mora biti mlađi od 18 godina,
- bolesnik ne smije biti na mehaničkoj ventilaciji.

Povjerenstvo za lijekove Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje odlučuje o stavljanju posebno skupih lijekova u promet, donosi kriterije koje bolesnik mora zadovoljiti da bi mogao primiti lijek, a jednako tako to stručno tijelo odlučuje i o eventualnom proširenju indikacija za korištenje lijeka isključivo sukladno smjernicama medicinske struke i novim znanstvenim spoznajama. Povjerenstvo čini 13 članova i većina glasova određuje stav Povjerenstva. Odluka je uvijek stav Povjerenstva, to nikada nije stav pojedinca.

Mišljenje, a samim time i odluka Povjerenstva na temelju dosadašnjih rezultata je da nedostaju rezultati kliničkih ispitivanja dugoročne učinkovitosti i sigurnosti primjene lijeka za

određene skupine bolesnika, posebno za bolesnike na trajnoj mehaničkoj ventilaciji i one starije od 18 godina.

S obzirom na donesene kriterije, Spinraza je lijek za rijetke i teške bolesti koji nije dostupan svim bolesnicima koji boluju od spinalne mišićne atrofije u Republici Hrvatskoj.

## 4. RASPRAVA

### 4.1. *Orphan* lijekovi

Lijekovi za liječenje rijetkih i teških bolesti (*orphan* lijekovi) namijenjeni su postavljanju dijagnoze, prevenciji i terapiji takvih bolesti. U uobičajenim tržišnim uvjetima za farmaceutske industriju nije profitabilno razvijati i prodavati lijekove namijenjene liječenju malog broja ljudi koji su oboljeli od takvih bolesti pa zbog toga, vlade i neprofitne organizacije za zaštitu prava pacijenata oboljelih od rijetkih bolesti naglašavaju potrebu za gospodarskim inicijativama koje će ohrabriti farmaceutske tvrtke za razvoj i prodaju takvih lijekova. Da bi se takav lijek otkrio, razvio i stavio u promet potrebno je uložiti puno vremena i znatna financijska sredstva.

Kao rezultat Uredbe o rijetkim bolestima vidljiv je porast broja odobrenih lijekova za rijetke i teške bolesti, međutim broj rijetkih bolesti ovisi i o preciznosti definicije onoga što čini bolest pa se samim time u medicinskoj literaturi redovito opisuju nove bolesti.

Zasad, uzrok mnogih rijetkih bolesti ostaje nepoznat s obzirom da u području rijetkih bolesti postoji nedostatak medicinskog i stručnog znanja. Dugo vremena, liječnici, istraživači i zakonodavci nisu bili svjesni rijetkih bolesti te sve do nedavno nije bilo pravih istraživanja ili javnozdravstvenih politika u tom području. Za većinu rijetkih bolesti nema lijeka, ali odgovarajuća terapija i medicinska skrb mogu poboljšati kvalitetu života oboljelih od rijetkih bolesti te produžiti njihov životni vijek. U području nekih bolesti već je postignut velik napredak, što pokazuje da se od istraživanja lijekova za rijetke i teške bolesti ne smije odustati, već upravo suprotno, potrebno je nastaviti s naporima u području istraživanja i socijalne solidarnosti.

Za sve rijetke bolesti znanost mora moći pružiti neke odgovore. Stotine rijetkih bolesti trenutno mogu biti dijagnosticirane testiranjem biološkog uzorka. Poznavanje prirodne

povijesti ovih bolesti unaprijedeno je stvaranjem registara za neke od njih. Istraživači sve više rade umreženo, kako bi dijelili svoje rezultate i bili što učinkovitiji. U mnogim europskim zemljama rađaju se nove nade kroz europske i nacionalne politike iz područja rijetkih bolesti. Istraživanje lijekova za rijetke i teške bolesti te njihov razvoj od presudne su važnosti za cjelokupni zdravstveni sustav, međutim pravovremeno postavljanje točne dijagnoze je od presudne važnosti za svakog bolesnika. Posljedice netočno ili kasno postavljene dijagnoze mogu biti vrlo ozbiljne, što može ostaviti ozbiljne posljedice na tjelesno i mentalno zdravlje bolesnika.

S ciljem rane dijagnoze rijetkih bolesti, neophodno je organizirati rane programe otkrivanja oštećenja uz promicanje istraživanja u području dijagnostike rijetkih poremećaja, te omogućiti jednakost u pristupu sofisticiranim dijagnostičkim testovima.

### 4.2. Dostupnost *orphan* lijekova

Nestašica ili problem dostupnosti lijekova globalni je problem zadnjih godina i sve više utječe na države članice Europske unije. Problemi ne pogađaju samo skupinu lijekova za rijetke i teške bolesti nego i neke često korištene lijekove kao što su antibiotici, anestetici, onkološki lijekovi i sl.

Nedostatak pravog lijeka u pravom trenutku može dovesti do neuspjeha u liječenju, odgoditi liječenje ili čak uzrokovati korištenje nekih alternativnih lijekova koji povećavaju rizik od medikacijskih pogrešaka i štetnih događaja.

Europska agencija za lijekove i *Heads of Medicines Agencies* prepoznali su takav problem te je poboljšanje dostupnosti lijekova navedeno kao jedan od prioriteta u strategiji do 2020. godine.

Nestašica i problem dostupnosti lijekova složen su problem čije rješavanje mora uključivati zajedničku suradnju svih dionika u zdravstvu, od proizvođača lijeka, preko cjelokupne farmaceutske industrije i regulatornih agencija pa sve do samog bolesnika.

U siječnju 2018. godine Europska komisija usvojila je zakonodavni prijedlog kojim se nastoje otkloniti nedostaci postojećeg modela suradnje na razini Europske unije u procjeni zdravstvenih tehnologija, osiguravanjem dugoročnog održivog rješenja koje bi tijelima i institucijama država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija omogućilo učinkovitiju uporabu vlastitih resursa za procjenu zdravstvenih tehnologija (29).

Otežan i narušen pristup tržištu zdravstvenih tehnologija zbog različitih postupaka i metodologija procjene zdravstvenih tehnologija u cijeloj Europskoj uniji, udvostručavanje posla za nacionalna tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija i industriju te neodrživost trenutačne suradnje samo su neke od prepreka da bi odobreni lijek bio dostupan svakom bolesniku gdje god se nalazio.

Postoji velika varijabilnost među državama članicama Europske unije u vremenu između odobrenja lijeka i stavljanja u promet i upravo takva varijabilnost dovodi do značajnih razlika u dostupnosti lijekova u različitim državama. Taj je problem još izraženiji u državama s nižim dohotkom, a tu je nažalost i Republika Hrvatska.

„Republika Hrvatska je među pet europskih zemalja koje najlošije preživljavaju rak“, to je naslov članka koji je bio objavljen na jednom portalu, za vrijeme pisanja ovog rada. Zašto je to tako?

Ako znamo da su od ukupnog broja odobrenih lijekova za rijetke i teške bolesti 44% novi antineoplastični i imunomodulirajući lijekovi namijenjeni za liječenje rijetkih vrsta karcinoma i ako znamo da je odobrenje za sve lijekove odobrene centraliziranim postupkom jednako

važee u našoj državi kao i u drugim članicama Europske unije, zašto smo onda i dalje ispod europskog prosjeka?

Uvoz relativno jeftinih lijekova potrebnih za liječenje nekih rijetkih bolesti ponekad je onemogućen činjenicom da tvrtke nemaju interesa pokretanja postupka uvoza za malo tržište. Od 93 lijekova odobrenih centraliziranim postupkom, samo za njih 15 je definirana cijena i za tih istih 15 lijekova su osigurana sredstva iz državnog proračuna. Ostalih 78 lijekova je odobreno, ali građanima RH nedostupno.

Međutim ako se vratimo i na one lijekove koji bi građanima RH trebali biti dostupni, dolazimo do zaključka da odobrenje i definirana cijena lijeka ipak nisu dovoljni da se bolesniku osigura pristupačnost lijeka.

Jedan od razloga nastanka gore navedenog problema je svakako gospodarske prirode.

Za svaki odobreni lijek postoje jasni i definirani kriteriji za uporabu, međutim kada su u pitanju jako skupi lijekovi često se ti kriteriji nalaze pod dodatnim povećalom struke i javnosti. Na primjeru lijeka Spinraza prikazano je da odobrenje i stavljanje u promet nisu jedine prepreke koje bolesnik mora proći kako bi došao do lijeka.

Stav struke je da Spinraza nije lijek za sve bolesnike oboljele od spinalne mišićne atrofije, međutim uvijek postoji i ona druga strana priče, a to su bolesnik i njegova obitelj odnosno oni koji taj lijek trebaju.

Kada se pojavi neki novi lijek na njega bolesnici gledaju isključivo kao nadu za produljenje i poboljšanje kvalitete života, njih ne zanimaju farmakoekonomske analize.

Iako takva nova terapija možda nije djelotvorna ili nije dovoljno djelotvorna, bolesnici koji boluju od rijetkih i teških bolesti u takvom lijeku vide rješenje, barem djelomično.

Zbog toga što je terapija novim lijekovima skupa svaki bolesnik koji nije kandidat za neki takav lijek smatra da stav struke nije ispravan. Hoće li uistinu lijek koji je djelotvoran za

bolesnika u dobi od 17 godina biti djelotvoran za bolesnika u dobi od 18 godina? Kada je lijek Spinraza u pitanju, većina se boji dati mišljenje, a kamoli odgovor na takvo pitanje. To samo dodatno dokazuje da na dostupnost lijekova u Republici Hrvatskoj utječe jako puno faktora.

Oboljeli od rijetkih bolesti su ugrožena skupina bolesnika u odnosu na zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj – često bez prave dijagnoze, terapije i znanstvenih istraživanja i bez razloga za nadu. Radi takve situacije vrlo je bitno donijeti specifičnu javnu politiku na nacionalnoj razini u odnosu na rijetke bolesti. Također, potrebno je poticati znanstvena istraživanja s ciljem povećanja postojećeg znanja, koje je trenutačno daleko od toga da bi moglo zadovoljiti potrebe osoba s rijetkim bolestima.

Dostupnost lijekova i kontinuirana opskrba lijekovima primjerene kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti, neophodni su za postizanje jednakosti zdravstvene zaštite.

## 5. ZAKLJUČAK

Rijetke bolesti su prema definiciji one bolesti koje se javljaju na manje od 5 pojedinaca na 10 000 stanovnika. Postoji otprilike 7000 različitih dijagnoza, o nekima znamo više, o nekima manje, ali nažalost još uvijek postoje bolesti o kojima ne znamo ništa s obzirom da pogađaju jednu osobu na 100 000 stanovnika ili čak i manje.

Postoji širok spektar simptoma, mnogi od njih su vrlo teški pa ti bolesnici rijetko kada mogu sudjelovati u društvenom životu svoje zajednice koja nije prilagođena njihovim potrebama. Samim time, oboljeli se susreću s mnogim socijalnim i psihološkim problemima koji dodatno smanjuju kvalitetu života oboljelih i članova njihovih obitelji.

Za velik dio rijetkih bolesti još uvijek nisu pronađeni učinkoviti lijekovi, dok su za one za koje postoje lijekovi uglavnom toliko skupi da si ih oboljeli ne mogu priuštiti.

Kod većine rijetkih bolesti je očekivano trajanje života znatno kraće nego kod zdravih osoba. Utjecaj bolesti na trajanje života je različit od bolesti do bolesti, neke bolesti uzrokuju smrt pri rođenju, neke su smrtonosne i degenerativne, a s nekima bolesnik može normalno živjeti ako mu je pravovremeno postavljena ispravna dijagnoza te ako mu je lijek dostupan.

Kada Europska Komisija izda odobrenje za stavljanje u promet lijeku za rijetke i teške bolesti, taj lijek ima važeće odobrenje u svim državama članicama. Drugim riječima, taj bi lijek trebao biti dostupan svim bolesnicima u Europskoj uniji, međutim to nažalost nije tako jer je potrebno osigurati niz preduvjeta da bi lijek bio dostupan bolesniku. Lijekovi su dostupniji u bolje razvijenim državama, dok je njihova dostupnost znatno smanjena u državama slabijeg socijalnog statusa. Dostupnost lijekova za rijetke i teške bolesti u državama koje nisu članice Europske unije je poražavajuća što nažalost ukazuje na zabrinjavajuću nejednakost zdravstvene zaštite u Europi.



## 6. LITERATURA

1. Hrvatski savez za rijetke bolesti: O rijetkim bolestima.  
Dostupno na <http://www.rijetke-bolesti.hr/>. Datum pristupa stranici 07.01.2019.
2. Copley-Merriman K. Rare Diseases: Addressing the Challenges in Diagnosis, Drug Approval, and Patient Access. *Value in Health* 2018; 21: 491-492.
3. Marešová P, Mohelská H, Kuča K. Cooperation Policy of Rare Diseases in the European Union. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2015; 171: 1302 – 1308.
4. Stoller JK. The Challenge of Rare Diseases. *CHEST* 2018; 153(6): 1309-1314
5. Berman JJ. Chapter 5 - The Precision of the Rare Diseases. U: *Precision Medicine and the Reinvention of Human Disease*. Academic Press, Cambridge, SAD, 2018; str: 153-180.
6. Orphanet: Orphanet Reports Series/Procedures.  
Dostupno na <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Datum pristupa stranici 07.01.2019.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Nacionalni program za rijetke bolesti 2015. – 2020. str: 7-8.  
Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-rijetke-bolesti-od-2015-do-2020/2190>. Datum pristupa stranici 03.01.2019.
8. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today* 2013; 18: 163-172.
9. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*, January 2000.

10. Putzeist M, Heemstra HE, Garcia JL, Mantel-Teeuwisse AK, Gispén-De Wied CC, Hoes AW, i sur. Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU. *Drug Discov Today* 2012; 17: 352-358.
11. Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, Naumann-Winter F, Larsson K, i sur. Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discov Today* 2018; 23: 90-100.
12. European Medicines Agency: Orphan designation.  
Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en>. Datum pristupa stranici 15.01.2019.
13. European Commission: Register of designated Orphan Medicinal Products.  
Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en). Datum pristupa stranici 16.01.2019.
14. Hofer MP, Hedman H, Mavris M, Koenig F, Vetter T, Posch M, i sur. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov Today* 2018; 23: 424-433.
15. Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity. Commission of the European Communities, September 2008.
16. European Medicines Agency: Applying for marketing authorisation: orphan medicines.  
Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en>. Datum pristupa stranici 20.01.2019.
17. European Medicines Agency: Conditional marketing authorisation.  
Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en>. Datum pristupa stranici 20.01.2019.
18. Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 572-584.

19. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Baza odobrenih lijekova.  
Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa stranici 20.01.2019.
20. Vassal G, Kearns P, Blanc P, Scobie N, Heenen D, Pearson A. Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer. Eur J Cancer 2017; 84: 149-158.
21. Deticek A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. Value in Health 2018; 21: 553-560.
22. Maresova P, Klimova B, Kuca K. Legislation, regulation and policies issues of orphan drugs in developed countries from 2010 to 2016. J Appl Biomed 2018; 16: 175-179.
23. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Nacionalni program za rijetke bolesti 2015. – 2020; str: 4-5  
Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-rijetke-bolesti-od-2015-do-2020/2190>. Datum pristupa stranici 03.01.2019.
24. Pejcic AV, Iskrov G, Jakovljevic MM, Stefanov R. Access to orphan drugs - comparison across Balkan countries. Health Policy 2018; 122: 583-589.
25. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Nacionalni program za rijetke bolesti 2015. – 2020.; str: 5-6.  
Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-rijetke-bolesti-od-2015-do-2020/2190>. Datum pristupa stranici 03.01.2019.
26. Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. „Narodne novine“ br. 155/09.

27. Vlada Republike Hrvatske: Reagiranje: Za posebno skupe lijekove izdvaja se ove godine 1,3 milijarde kuna.

Dostupno na: <https://vlada.gov.hr/>. Datum pristupa stranici 01.02.2019.

28. European Medicines Agency: Human medicine European public assessment report (EPAR): Spinraza, 2017.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en>. Datum pristupa stranici 01.02.2019.

29. European Medicines Agency: EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en>. Datum pristupa stranici 02.02.2019.