

# Regulatorni aspekt i dostupnost lijekova za naprednu terapiju na području Europske unije

---

**Petric, Anamarija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*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:163:162558>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

**Anamarija Petric**

**REGULATORNI ASPEKT I DOSTUPNOST LIJEKOVA ZA NAPREDNU  
TERAPIJU NA PODRUČJU EUROPSKE UNIJE**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2022**

PSS studij: Razvoj lijekova

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

Specijalistički rad obranjen je 30.09.2022. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc Vesna Bačić Vrca
2. izvan.prof.dr.sc Ivan Pepić
3. nasl.doc.dr.sc Nikica Mirošević Skvrce, znanstvena suradnica

Rad ima 50 listova.

## PREDGOVOR

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

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada je doprinijeti razumijevanju definiranih kriterija koje lijekovi za naprednu terapiju moraju zadovoljiti, njihovim kliničkim i nekliničkim specifičnostima, regulatornog okvira i postupka odobravanja koji takvi lijekovi moraju proći prije izdavanja važećeg odobrenja. A također daje sliku o kriterijima za donošenje odluke o uvrštavanju lijekova za naprednu terapiju na liste lijekova nacionalnih zdravstvenih sustava te kako sustavi za procjenu zdravstvenih tehnologija država članica određuju dostupnost lijekova za naprednu terapiju na području Europske unije.

### **Materijal i metode**

U istraživanju su korišteni podaci dobiveni pretraživanjem relevantne 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.

### **Rezultati**

Lijekovi za naprednu terapiju imaju potencijal pružiti liječenje koje mijenja život bolesnicima s ograničenim ili nepostojećim terapijskim mogućnostima te predstavljaju visoko složenu i inovativnu skupinu biofarmaceutika. Takvi lijekovi mogu se podijeliti na lijekove za gensku terapiju, lijekove za terapiju somatskim stanicama, lijekove dobivene tkivnim inženjerstvom i kombinirane lijekove, a karakterizira ih izuzetno visoko kompleksan proizvodni postupak i izazovnije prikupljanje nekliničkih i kliničkih podataka u odnosu na male molekule i biološke lijekove. Uredbom o lijekovima za naprednu terapiju definirani su regulatorni okviri i zahtjevi potrebni da lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet.

Uredbom o lijekovima za naprednu terapiju štite se interesi bolesnika budući da prije nego što lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet i bude dostupan bolesnicima, prolazi kroz procjenu najboljih dostupnih stručnjaka u EU u skladu s svim visokim standardima kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti. Međutim, velik broj kompliciranih i teško ostvarivih regulatornih zahtjeva moglo bi također imati i štetne posljedice za javno zdravlje budući da bi mogli spriječiti dostupnost odgovarajućih lijekova za nezadovoljene medicinske potrebe.

Unatoč istovremenom odobrenju za stavljanje lijeka u promet u svim državama Europske unije putem centraliziranog postupka, određivanje nadoknade troškova lijeka i proces stavljanja na osnovnu i dopunsku listu lijekova bitno se razlikuje od države članice do države članice.

Formalna prihvatljivost dokaza o dugoročnoj vrijednosti svih koristi lijeka za naprednu terapiju između tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija razlikuje se među državama članicama te je potrebno usklađivanje na razini Europske unije. Visok trošak lijekova za naprednu terapiju također predstavlja značajn izazov budući da je fokus procjene obično usmjeren na financijski aspekt i direktno vezan uz proračun za zdravstvenu skrb dok dugoročne uštede nisu adekvatno analizirane i prepoznate.

### **Zaključak**

Fleksibilnost regulatornih tijela u procjeni dokumentacije o lijeku i daljnje definiranje regulatornih okvira i zahtjeva za lijekove za naprednu terapiju od velike je važnosti kako bi se omogućilo što brže i efikasnije odobrenje za stavljanje u promet i dostupnost bolesnicima.

Iako centraliziranim postupkom lijek dobiva važeće odobrenje istovremeno u svim državama članicama Europske unije, postoji velika varijabilnost u vremenu od odobrenja lijeka do stavljanja u promet. Sustavi za procjenu zdravstvene tehnologije nisu harmonizirani i pristup procjeni razlikuje se između država članica. Ekonomski slabije države članice također se suočavaju s nedostatkom resursa i poteškoćama oko financiranja lijekova za naprednu terapiju koji zbog svoje visoko specijalizirane i inovativne prirode pripadaju skupini najskupljih lijekova čija jedna doza može dosezati i više milijuna dolara. Upravo zbog tih razloga dolazi do značajnih razlika u dostupnosti lijekova u različitim državama te bi jedan od ciljeva u budućnosti trebao biti smanjivanje tih razlika.

Unatoč preprekama, zbog potencijala za liječenje različitih bolesti i dugoročnih koristi koje lijekovi za naprednu terapiju mogu donijeti predstavljaju zaista revolucionaran napredak u medicini i pred njima je zasigurno obećavajuća budućnost.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

Aim of this work is to contribute to understanding the criteria advanced therapy medicinal products need to fulfill, their clinical and non-clinical specificities, regulatory framework and centralized procedure that these medicinal products go through before having valid marketing authorization. It also gives an overview about the criteria for reimbursement in national healthcare settings and how health technology assessment systems vary between different member states and thereby determine their accessibility.

### **Materials and methods**

In research of this topic, data were obtained searching relevant 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.

### **Results**

Advanced therapy medicinal product have the potential to provide life altering therapy for patients that have limited or no therapeutical options and present highly complex and innovative group of biopharmaceuticals. These products can be classified as gene therapy, somatic cell, tissue engineered or combined product, but they are all characterized by highly complex manufacturing process and challenging collecting of clinical and non-clinical data when compared to small molecules and biological products. Advanced therapy regulation defines regulatory framework and requirements for receiving valid marketing authorization. The Advanced Therapies Regulation protects the interests of patients, as it undergoes an assessment of the best available experts in the EU in accordance with all high standards of quality, efficacy and safety before it can be placed on the market and made available to patients. However, a large number of complicated and difficult-to-achieve regulatory requirements could also have detrimental consequences for public health as they could prevent the availability of appropriate medicines for unmet medical needs.

Despite the simultaneous authorization in all EU countries through a centralized procedure, the reimbursement procedure and the process of placing it on the basic and supplementary list of medicinal products differs significantly from Member State to Member State.

The formal acceptability of evidence on the long-term value of advanced therapy medicinal products varies between Member States' health technology assessment bodies and harmonization is needed at EU level. The high cost of advanced therapy drugs is also a significant challenge since main focus is the financial aspect and is directly related to the health care budget while long-term savings are not adequately analyzed and identified.

### **Conclusion**

One of the major factors in securing marketing authorization and availability of advanced therapy medicinal products for patient use are flexibility of the regulatory authorities in the documentation assessment and further definition of the regulatory framework and requirements for these products.

Although when approved through centralized procedure medicinal product receives simultaneous valid marketing authorization in all EU Member States, there is a great variability in time from approval to placing the product on the market. Health technology assessments are not harmonized and the approach to assessment differs between Member States. Economically weaker Member States also face a lack of resources and difficulties in financing advanced therapy medicinal products which, due to their highly specialized and innovative nature, belong to the group of the most expensive products, where a single dose can reach several million dollars. Because of that there are significant differences in the availability of medicines across different countries and one of the goals for future should be to minimize those differences.

However, because of potential for the treatment of various diseases and the long-term benefits that advanced therapy medicinal products can bring, they represent a truly revolutionary advancement in medicine and they certainly have a bright future ahead of them.



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
<b>2. CILJ RADA</b> .....	2
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	3
3.1 Klasifikacija lijekova za naprednu terapiju.....	3
3.2 Izazovi u razvoju lijekova za naprednu terapiju.....	5
3.2.1 Aspekti povezani s kakvoćom lijeka .....	5
3.2.2 Neklinički aspekti .....	6
3.2.3 Klinički aspekti.....	10
3.3 Povjerenstvo za napredne terapije.....	12
3.4 Centralizirani postupak .....	14
3.4.1 Standardno odobrenje za stavljanje lijeka u promet.....	15
3.4.2 Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet .....	16
3.4.3 Odobrenje u iznimnom okolnostima .....	16
3.5 PRIME program .....	17
3.6 <i>Orphan</i> status lijeka .....	18
3.7 Lijekovi za naprednu terapiju odobreni u Europskoj uniji.....	19
3.8 Lijekovi za naprednu terapiju u kliničkim ispitivanjima .....	22
3.9 Dostupnost lijekova za naprednu terapiju u Europskoj uniji .....	24
3.9.1 Redefiniranje okvira za procjenu vrijednosti lijekova za naprednu terapiju .....	26
3.9.2 Postupak određivanja cijena i nadoknade troškova u većim europskim državama.....	27
3.9.3 Od odobrenja do dostupnosti na tržištu .....	29
3.9.4 Dostupnost lijekova za naprednu terapiju putem bolničkog izuzeća .....	30
<b>4. RASPRAVA</b> .....	33
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	37
<b>6. LITERATURA</b> .....	39
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	43

## 1. UVOD I PREGED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Povećanje znanstvenih spoznaja i tehničkih inovacija u područjima stanične biologije, biotehnologije i medicine rezultiralo je razvojem perspektivnih terapijskih pristupa za prevenciju i liječenje bolesti. Lijekovi za naprednu terapiju imaju potencijal pružiti liječenje koje mijenja život bolesnicima s ograničenim ili nepostojećim terapijskim mogućnostima te potencijal izlječenja ili sprječavanja napredovanja širokog spektra teških i onesposobljavajućih bolesti koje se danas ne mogu liječiti ili su samo podložne palijativnom liječenju.

Kao i kod drugih i često manje složenih lijekova, lijekovi za naprednu terapiju moraju ispunjavati iste visoke znanstvene, metodološke i regulatorne standarde:

1. usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom (GMP) tijekom proizvodnje i skladištenja kako bi se osigurala stabilnost lijeka i sigurnost za pacijente
2. usklađenost s dobrom distribucijskom praksom (GDP) tijekom transporta do kliničkog mjesta
3. pretklinička i neklinička ispitivanja na životinjama moraju biti u skladu s dobrom laboratorijskom praksom (GLP)
4. sigurnost i učinkovitost moraju se dokazati kroz klinička ispitivanja na ljudima koja moraju biti dizajnirana i provedena u skladu s uredbama Europske unije i načelima dobre kliničke prakse (GCP)
5. moraju biti ispunjeni svi zahtjevi za stavljanje lijekova u promet i farmakovigilaciju

Međutim, u odnosu na ostale lijekove, lijekove za naprednu terapiju karakterizira visok stupanj složenosti koji su rezultat njihovog sastava, ali i postupaka koji su potrebni za njihov razvoj, proizvodnju, karakterizaciju i stavljanje u promet. Zbog svoje složene prirode predstavljaju poprilične znanstvene, kliničke i regulatorne izazove za istraživače, farmaceutsku industriju i regulatorne agencije budući da dobro definirani regulatorni zahtjevi i uhodani modeli klasičnog razvoja lijekova više nisu korisni niti primjenjivi u slučaju lijekova za naprednu terapiju. Iz tog razloga uvođenje lijekova za naprednu terapiju u kliničku primjenu i povećanje njihove pristupačnosti zahtijeva ne samo promjenu paradigme u proizvodnim i regulatornim postupcima, već i načinu razmišljanja koji stoji iza tradicionalnih translacijskih istraživanja, modela naknade troškova i uvrštavanja na liste lijekova nacionalnih zdravstvenih sustava te standarda zdravstvene skrbi.

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog rada je doprinijeti razumijevanju definiranih kriterija koje lijekovi za naprednu terapiju moraju zadovoljiti, njihovim kliničkim i nekliničkim specifičnostima, utvrdit će se regulatorni okvir i postupak odobravanja koji takvi lijekovi moraju proći prije izdavanja važećeg odobrenja i navesti koji su takvi lijekovi odobreni u EU.

Kada lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet to ne podrazmijeva kako je on istovremeno dostupan i u sustavu zdravstvene skrbi u zemljama članicama Europske unije pa će se stoga u ovom radu analizirati i koji su kriteriji za donošenje odluke o uvrštavanju lijekova za naprednu terapiju na liste lijekova nacionalnih zdravstvenih sustava i kako sustavi za procjenu zdravstvenih tehnologija država članica određuju dostupnost lijekova za naprednu terapiju na području Europske unije.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

#### **3.1 Klasifikacija lijekova za naprednu terapiju**

Regulatorni okvir za lijekove za naprednu terapiju definiran je Uredbama EC broj 726/2004 i broj 1394/2007 i Direktivama broj 2009/120/EC i broj 2001/83/EC te se oni mogu podijeliti na lijekove za gensku terapiju, lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove dobivene tkivnim inženjerstvom. Uredba također definira i kombinirane lijekove za naprednu terapiju koji mogu uključivati medicinske proizvode ili aktivne medicinske proizvode za ugrađivanje.

Lijek za gensku terapiju definiran je kao biološki lijek sa sljedećim svojstvima (1):

- sadrži djelatnu tvar koja u sebi sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline korištene ili primijenjene na ljudima s ciljem reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili brisanja genske sekvence
- terapijsko, profilaktičko ili dijagnostičko djelovanje lijeka izravno je povezano s rekombinantnom sekvencom nukleinske kiseline koju sadrži ili s produktom genske ekspresije te sekvence

Uredba izričito ističe kako se cjepiva protiv zaraznih bolesti ne smatraju lijekovima za gensku terapiju iako bi neka od njih mogla ispuniti potrebne kriterije te su lijekovi koji djeluju profilaktički ili su namijenjeni za liječenje zaraznih bolesti izuzeti iz te regulative.

Lijek za terapiju somatskim stanicama definiran je kao biološki lijek sa sljedećim svojstvima (1):

- sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koje su bile podvrgnute značajnim manipulacijama zbog kojih su im promijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva značajna za kliničku primjenu ili od stanica i tkiva koja nemaju istu funkciju u primatelju i donoru
- pokazuje da ima svojstva za, ili je primijenjen na ljudima s ciljem liječenja, sprječavanja bolesti ili postavljanja dijagnoze putem farmakoloških, imunoloških ili metaboličkih djelovanja stanica ili tkiva koje sadrži

Prilikom definiranja lijekova za somatsku terapiju bitno je istaknuti kako se značajnim manipulacijama ne smatraju rezanje, mljevenje, oblikovanje, centrifugiranje, namakanje u

antibiotskim ili antimikrobnim otopinama, sterilizacija, radijacija, separacija, koncentriranje i pročišćavanje stanica, filtriranje, liofilizacija, zamrzavanje, pohranjivanje zamrzavanjem i vitrifikacija (2).

Lijek dobiven tkivnim inženjerstvom je lijek koji (1):

- sadrži biotehnološki obrađene stanice ili tkiva ili je sastavljen od njih
- ima svojstva ili se koristi kod ljudi ili se daje ljudima za regeneraciju, reparaciju ili nadomještanje ljudskog tkiva

Lijek dobiven postupcima tkivnog inženjerstva može sadržavati stanice tkiva ljudskog i/ili životinjskog podrijetla te ona mogu biti živaća ili neživaća. On također može sadržavati dodatne tvari kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali, kemijske tvari, nosači ili matrice. Lijekovi koji sadrže ili su sastavljeni isključivo od neživućih ljudskih ili životinjskih stanica i/ili tkiva i koji ne sadrže žive stanice ili tkiva i kod kojih ujedno glavni način djelovanja nije farmakološki, metabolički ili imunološki ne zadovoljavaju kriterije za klasifikaciju u kategoriju lijeka koji je dobiven tkivnim inženjerstvom (2).

Glavna razlika između lijeka za terapiju somatskim stanicama i lijeka dobivenog tkivnim inženjerstvom određuje se na temelju previđene funkcije lijeka i mehanizma djelovanja. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama namijenjeni su za prevenciju, dijagnostiku i/ili liječenje bolesti ispoljavanjem svojeg farmakološkog i metaboličkog djelovanja dok se lijekovi dobiveni tkivnim inženjerstvom koriste s ciljem regeneracije, popravka ili nadomještanjem ljudskog tkiva.

Kombinirani lijek za naprednu terapiju ispunjava sljedeće kriterije (1):

- kao sastavni dio mora imati jedan ili više medicinskih proizvoda
- njegov stanični ili tkivni dio mora sadržavati žive stanice ili tkiva
- njegov stanični ili tkivni dio koji sadrži nežive stanice ili tkiva mora na ljudsko tijelo imati učinak koji se smatra primarnim u odnosu na medicinski proizvod

## **3.2 Izazovi u razvoju lijekova za naprednu terapiju**

U skladu sa EU regulatornim okvirom, svi lijekovi kako bi dobili odobrenje za stavljanje u promet moraju dokazati sigurnu i učinkovitu primjenu u ljudi te zadovoljiti određene standarde kakvoće. Tijekom razvoja malih molekula i biotehnoških lijekova sigurnost, podnošljivost, minimizacija i upravljanje nuspojavama i učinkovitost ocjenjuju se kroz niz nekliničkih i kliničkih ispitivanja. Istovremeno, prikladna kakvoća lijeka se ostvaruje kroz razvoj definiranog proizvodnog procesa i povezanih analitičkih metoda te ispitivanja stabilnosti koji omogućuju rutinsku komercijalnu proizvodnju dobro karakteriziranog lijeka s točno određenim specifikacijama. Međutim, za lijekove za naprednu terapiju to može predstavljati izazov.

### **3.2.1 Aspekti povezani s kakvoćom lijeka**

Sve veći raspon biotehnoških lijekova, uključujući i lijekove za naprednu terapiju, veća složenost proizvodnih procesa i samih lijekova čine ovu skupini lijekova iznimno zahtjevnom za definiranje zahtjeva i propisa kakvoće koje trebaju zadovoljiti u odnosu na male molekule. S obzirom na visoko eksperimentalnu prirodu samih lijekova, mnogi lijekovi u ranim fazama ispitivanja predstavljaju najnoviju tehnologiju sa vrlo malim brojem stručnjaka koji imaju znanje o njihovim karakteristikama i biološkim aktivnostima. To predstavlja izazov za regulatorna tijela koji moraju identificirati potencijalne rizike lijeka i osigurati da sponzori kliničkih ispitivanja postave dovoljne kontrolne mehanizme kako bi se oni smanjili na prihvatljivu razinu odnosno osigurati da je korist od terapije lijekom veća od rizika.

Rizici povezani s lijekovima za naprednu terapiju vrlo su raznolikog karaktera budući da se pod lijekovima za naprednu terapiju podrazumijevaju lijekovi za gensku terapiju, lijekovi za terapiju somatskim stanicama i lijekovi dobiveni tkivnim inženjerstvom. Popis kriterija koji se mogu koristiti za ocjenu potencijalnog rizika i utvrditi jesu li postavljeni odgovarajući kontrolni mehanizmi kakvoće su: podrijetlo (autologo ili alogeno), sposobnost stanica se se razmnožavaju i diferenciraju, sposobnost stanica da induciraju imunološki odgovor, proizvodni postupak (razina do koje su stanice manipulirane) i prisutnost nestaničnih komponenti (primjerice nosači ili bioaktivne molekule) (3). Također se uzima u obzir i trajanje izloženosti lijeku, što u slučaju lijekova za terapiju somatskim stanicama odgovara životnom vijeku stanice, ali u slučaju lijekova za gensku terapiju može predstavljati životni vijek bolesnika i način primjene (3).

Karakterizacija lijekova za naprednu terapiju predstavlja značajan izazov budući da regulatorna tijela imaju malo ili nimalo praktičnog iskustva s ispitivanim stanicama. Karakteristike, kao što su markeri na staničnoj površini, mogu biti očite istraživačima, ali manje očite regulatornim tijelima te je iz tog razloga važno da se u dokumentaciji o ispitivanom lijeku, osim dokaza o identitetu i aktivnosti stanica, navede potencijalna prisutnost kontaminirajućih stanica, a u slučaju matičnih stanica i kontrolni mehanizmi diferencijacije stanica (4).

Kao što je već ranije spomenuto, lijekovi za naprednu terapiju obuhvaćaju širok raspon različitih lijekova s različitim karakteristikama što neizbježno utječe na njihovu proizvodnju i kontrolu kakvoće. Zbog takve varijabilnosti i očekivanja regulatornih tijela variraju. Primjerice, lijek za terapiju somatskim stanicama koji sadrži žive stanice možda će se morati primijeniti unutar nekoliko sati na završetka proizvodnje kako bi se osigurala maksimalna učinkovitost. U takvim slučajevima regulatorna tijela mogu dopustiti da se stanice infudiraju u bolesnike i prije nego što su sva ispitivanja kakvoće završena. Svaki takav prijedlog mora biti u potpunosti opravdan i imati pripremljen klinički plan djelovanja u slučaju neočekivanih rezultata ili rezultata izvan zahtjeva kakvoće nakon infuzije (3). Sličan pristup nije opravdan za tradicionalne biotehnoške lijekove ili čak za druge vrste lijekova za naprednu terapiju.

### **3.2.2 Neklinički aspekti**

Cilj nekliničkih ispitivanja lijekova za naprednu terapiju je pružanje dovoljno podataka za procjenu sigurne i biološki učinkovite doze koja će se koristiti u kliničkim ispitivanjima, pružanje podataka o izvedivosti puta primjene lijeka, identifikacija rizika vezanih uz sigurnost primjene, organa kod kojih je moguća toksičnost i parametara sigurnosti koje je potrebno pratiti u kliničkim ispitivanjima.

Zbog same prirode lijekova za naprednu terapiju neke od regulatornih zahtjeva nije moguće ispuniti niti provesti sva ispitivanja i dostaviti dokumentaciju propisanu Direktivom 2001/83/EC kao što je to slučaj za male molekule. U određenim slučajevima regulatorna tijela ne zahtijevaju potpuna neklinička ispitivanja za lijekove za naprednu terapiju zbog njihove složenosti.

Ispitivanje na životinjama smatra se nužnim samo ako je vjerojatno da će rezultati takvih ispitivanja dovesti do generiranja smislenih podataka odnosno ako postoji mogućnost da se podaci dobivenih iz životinjskih ispitivanja ekstrapoliraju na ljude i time identificiraju potencijalni rizici. U nekoliko slučajeva regulatorna tijela su savjetovala da ukoliko je rizik već identificiran na temelju teoretskih razmatranja, *in silico* ili *in vitro* testiranja ili prilikom dokaza koncepta te se znanstveno i etički smatra kako ispitivanja na životinjama ne bi donijela nove podatke o riziku, da je daljnje ispitivanje na životinjama nepotrebno (5). U tom slučaju potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere prilikom kliničkog ispitivanja kako bi se taj identificirani potencijalni rizik minimizirao.

Općenito je prihvaćeno kako za lijekove za naprednu terapiju nisu potrebna ispitivanja genotoksičnosti i specifične farmakološke sigurnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti potrebna su samo u slučaju ako postoji mogućnost fetalne izloženosti. Također nije potrebno provoditi klasična ispitivanja karcinogenosti na životinjskim modelima budući da se smatra kako ona nisu izvediva ili prikladna za procjenu rizika te su u slučaju lijekova za naprednu terapiju regulatorna tijela prihvatila kombinaciju nekoliko različitih *in vitro* ispitivanja za procjenu tumorigenog potencijala. Regulatorna tijela su zatražila dodatna ispitivanja na životinjama ukoliko je postojala potreba za dodatnom procjenom sigurnosti pomoćnih tvari, nosača ili nečistoća (5). U tablici 1 navedeni su sličnosti i razlike između zahtjeva za neklinička ispitivanja za male molekule, biološke lijekove i lijekove za naprednu terapiju.

Tablica 1: usporedba nekliničkih ispitivanja za male molekule, biološke lijekove i lijekove za naprednu terapiju (6, 7)

<b>Ispitivanja</b>	<b>Male molekule</b>	<b>Biološki lijekovi</b>	<b>Lijekovi za naprednu terapiju</b>
<i>Primarna farmakodinamika</i>	dokaz koncepta: <i>in vivo/ in vitro</i> ispitivanja	dokaz koncepta: <i>in vivo/ in vitro</i> ispitivanja	dokaz koncepta: <i>in vivo/ in vitro</i> ispitivanja
<i>Sekundarna farmakodinamika</i>	vezivanje izvan ciljnog mjesta: <i>in vivo</i> ispitivanja	ispitivanja obično nisu primjenjiva	ispitivanja obično nisu primjenjiva



Ispitivanja	Male molekule	Biološki lijekovi	Lijekovi za naprednu terapiju
<i>Farmakologija sigurnosti</i>	interakcije s proteinima: <i>in vitro</i> ispitivanja;  ispitivanja usmjerena na mjere ishoda: <i>in vivo</i> ispitivanja	Ne provode se <i>in vitro</i> ispitivanja osim ako se ne očekuje učinak na ionske kanale. <i>In vivo</i> ispitivanja provode se kao dio ispitivanja generalne toksičnosti.	ispitivanja obično nisu primjenjiva
<i>Apsorpcija</i>	osnovni farmakokinetički profil; bioraspoloživost, poluvrijeme eliminacije, $C_{max}$ / $t_{max}$	osnovni farmakokinetički profil; bioraspoloživost, poluvrijeme eliminacije, $C_{max}$ / $t_{max}$	biodistribucija i ispitivanja 'odbacivanja' (engl. <i>shedding</i> )
<i>Distribucija</i>	ispitivanje izloženosti različitih organa tijekom vremena	ispitivanja se obično ne provode	
<i>Metabolizam</i>	ispitivanje puta razgradnje i uključenih enzima (npr. CYP)	ispitivanje se obično ne provodi budući da se lijek raspada na manje aminokiseline	
<i>Eliminacija</i>	ispituju se putevi razgradnje (renalni, hepatski, bilijarni)	ispitivanja se obično ne provode	
<i>Generalna toksičnost</i>	provodi se na 2 životinjske vrste (glodavci i	ispitivanje se obično provodi na 2 životinjske vrste za kratkotrajno	ovisi o prirodi lijeka

<b>Ispitivanja</b>	<b>Male molekule</b>	<b>Biološki lijekovi</b>	<b>Lijekovi za naprednu terapiju</b>
	neglodavci u trajanju od 6 do 9 mjeseci)	testiranje toksičnosti i na jednoj vrsti za testiranje u trajanju od 6 mjeseci (ispitivanje se provodi na samo jednoj vrsti ako druga vrsta nije farmakodinamički osjetljiva ili ispitivanje nije opravdano)	
<i>Toksikokinetika</i>	ispitivanje se provodi kao potpora ispitivanjima toksičnosti	ispitivanje se provodi kao potpora ispitivanjima toksičnosti	ispitivanja obično nisu primjenjiva
<i>Lokalna podnošljivost</i>	ispituje se u sklopu ispitivanja generalne toksičnosti	ispituje se u sklopu ispitivanja generalne toksičnosti	ispitivanja obično nisu primjenjiva
<i>Genotoksičnost</i>	ispitivanje učinka na genom: <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> ispitivanja	ispitivanja se obično ne provode	ispitivanja integracije u genom za lijekove za gensku terapiju
<i>Karcinogenost</i>	doživotna ispitivanja na glodavcima primjenom maksimalne podnošljive doze za procjenu incidencije tumora	Ispitivanje se obično ne provodi. Rizik se procjenjuje na temelju biološke vjerojatnosti i <i>in vitro</i> podacima.	Ispituje se tumorogeni potencijal ako je primjenjiv; primjerice za lijekove za terapiju

<b>Ispitivanja</b>	<b>Male molekule</b>	<b>Biološki lijekovi</b>	<b>Lijekovi za naprednu terapiju</b>
			somatskim stanicama
<i>Reproduktivna toksičnost</i>	Ispitivanje utjecaja na plodnost mužjaka i ženki jedne životinjske vrste; Ispitivanje utjecaja na organogenezu kod trudnih ženki na dvije životinjske vrste; Ispitivanje razvoja potomstva kod jedne životinjske vrste	Ispitivanja utjecaja na plodnost se obično ne provode. Ispitivanja utjecaja na razvoj potomstva može se sastojati od jednog ispitivanja na primatima u kojima se lijek primjenjuje od ranog stadija trudnoće do prestanka sisanja.	ispitivanja obično nisu primjenjiva
<i>Utjecaj na okoliš</i>	ispitivanja utjecaja na okoliš i potrebne mjere minimizacije ukoliko rizik postoji	ispitivanja se ne provode	posebna ispitivanja za genetski modificirane organizme

### 3.2.3 Klinički aspekti

Primarni fokus kliničkog ispitivanja bilo kojeg lijeka je ispitivanje njegove sigurnosti te svaki protokol kliničkog ispitivanja mora sadržavati procjenu očekivane koristi i rizika sukladno sa Direktivom 2001/20/EC. Ključni aspekti kliničkog protokola moraju biti osmišljeni tako da smanje identificirane faktore rizika koji za lijekove za naprednu terapiju uključuju (8):

- ispitivanu populaciju i kriterije uključivanja: Potrebno je obrazloženje za odabir ispitanika koji će biti uključeni u ispitivanje i za isključenje ispitanika koji imaju predispozicije za razvoj nuspojava ukoliko rizik od nastanka nuspojava nije opravdan u odnosu na potencijalnu korist.

- dozu lijeka: Odabir primjenjene doze u kliničkim ispitivanjima zahtijeva detaljno obrazloženje, i to posebno u slučajevima kada je doza izražena kao broj stanica.
- sigurnosno praćenje: Najčešće nuspojave vezane uz lijekove za naprednu terapiju su imunogenost, reakcije povezane s infuzijom, otpuštanje citokina i imunosupresija te je potrebno uspostaviti odgovarajuće mjere kako bi se pratila i smanjila njihova pojava. Lijekovi za naprednu terapiju također mogu opstati u tijelu bolesnika kroz cijeli njegov život i dovesti do pojave odgođenih nuspojava te se iz tog razloga mora uspostaviti i definirati dugoročno sigurnosno praćenje bolesnika koji su završili kliničko ispitivanje.

Izazovi vezani uz lijekove za terapiju somatskim stanicama i za lijekove dobivene tkivnim inženjerstvom (6):

- Osnovu ovih lijekova čine stanice (bilo matične stanice ili diferencirane stanice) te je potrebno uzeti u obzir njihove sljedeće intrinzične karakteristike kao što su porijeklo (autologno ili alogeno), diferenciranost, proliferacijski kapacitet, životni vijek, tumorogeni potencijal, imunogenost i biodistribucija.
- Postoje vanjski faktori koji mogu utjecati na sigurnosni profil ove skupine lijekova kao što su razina manipulacije stanicama i put primjene lijeka.
- Postoji mogućnost pojave dugoročnih ili odgođenih nuspojava kao što su tumorogeneza, razvoj autoimunih bolesti, a potrebno je razmotriti i mogućnost neželjene diferencijacije.
- Primjena ovih lijekova često zahtijeva posebne postupke uključujući i operativne postupke i primjenu imunosupresiva.

Izazovi kod lijekova za gensku terapiju (6):

- Vektor, kodirajuće sekvence, ciljne stanice koje vektor modificira i eskprimirani protein nakon uspješnog transfera gena mogu doprinijeti nastanku nuspojava.
- Prilikom njihove primjene potrebno je razmotriti različite karakteristike vektora kao što su tip vektora, njegova postojanost, potencijalna integracija u genom bolesnika, potencijal za latenciju i reaktivaciju, sposobnost replikacije i biodistribucija.
- Potrebno je identificirati postojanost transgena, njegovu antigeničnost, potencijal integracije u genom i trajanje njegove ekspresije.
- Potrebno je pratiti tumorogeni potencijal, razvoj autoimunih bolesti i mogućnost reaktivacije vektora i njegove virulentnosti.

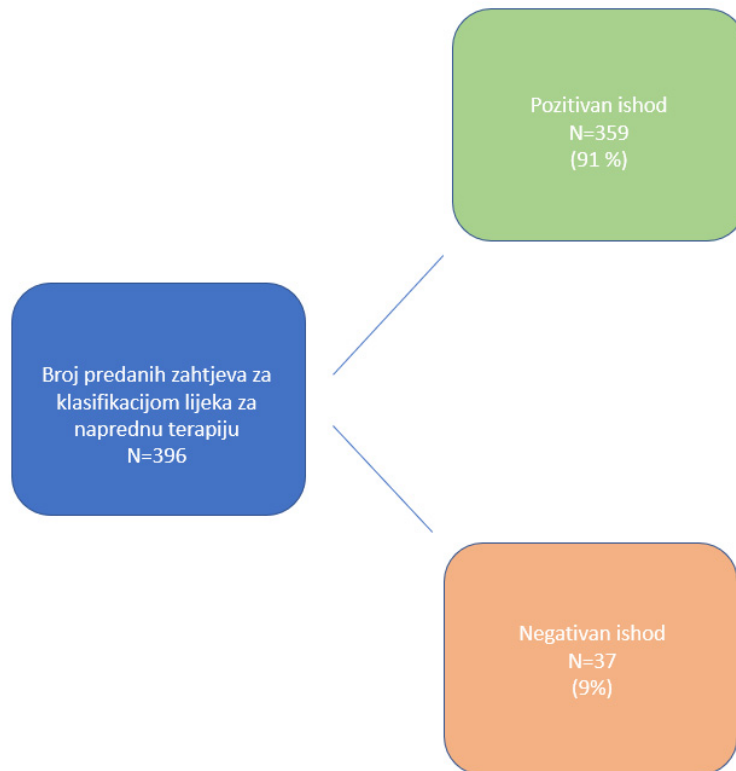
### 3.3 Povjerenstvo za napredne terapije

Prilikom razvoja lijekova za naprednu terapiju zahtjevi za provođenje kliničkih ispitivanja podnose se pojedinačnim nacionalnim regulatornim tijelima u državama u kojima će se ispitivanja odvijati. Međutim, ocjena dokumentacije za dobivanje odobrenja za stavljanje takvog lijeka u promet odvija se kroz centralizirani postupak koji osigurava jedinstvenu ocjenu dokumentacije i davanje odobrenja koje je valjano u svim državama članicama EU. Dva povjerenstva odgovorna za validaciju i znanstvenu ocjenu dokumentacije su Povjerenstvo za napredne terapije (CAT, engl. *Committee for Advanced Therapies*) i Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP, engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*). CAT je povjerenstvo pri Europskoj agenciji za lijekove koje je odgovorno za klasifikaciju, ocjenu kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijekova za naprednu terapiju te praćenje znanstvenog napretka u tom području, a CAT također priprema nacrt mišljenja o svakom zahtjevu za stavljanje u promet lijeka za naprednu terapiju koji prosljeđuje CHMP-u na konačnu odluku. Ukoliko se radi o kombiniranom lijeku na naprednu terapiju CAT surađuje i sa prijavljenim tijelom odgovornim za ocjenu sukladnosti medicinskog proizvoda kako bi pripremio nacrt mišljenja.

Prije samog postupka davanja odobrenja nositelji odobrenja se potiče da što ranijoj fazi razvoja lijeka podnesu zahtjev Povjerenstvu za napredne terapije koje procjenjuje da li se lijek može klasificirati kao lijek za naprednu terapiju i samim time da li se na njega mogu primijeniti odgovarajuće uredbe, direktive i regulatorni mehanizmi što onda diktira daljnji razvoj lijeka i potrebnu dokumentaciju. Prilikom podnošenja takvog zahtjeva potrebno je detaljno navesti i opisati djelatnu tvar i dodatne prisutne tvari (ako je to primjenjivo), sadrži li lijek i medicinski proizvod, mehanizam djelovanja, svojstva (uključujući terapijska, profilaktička i dijagnostička svojstva), ključne elemente u proizvodnom postupku i kakvoći i nacрте daljnjeg nekliničkog i kliničkog razvoja (9).

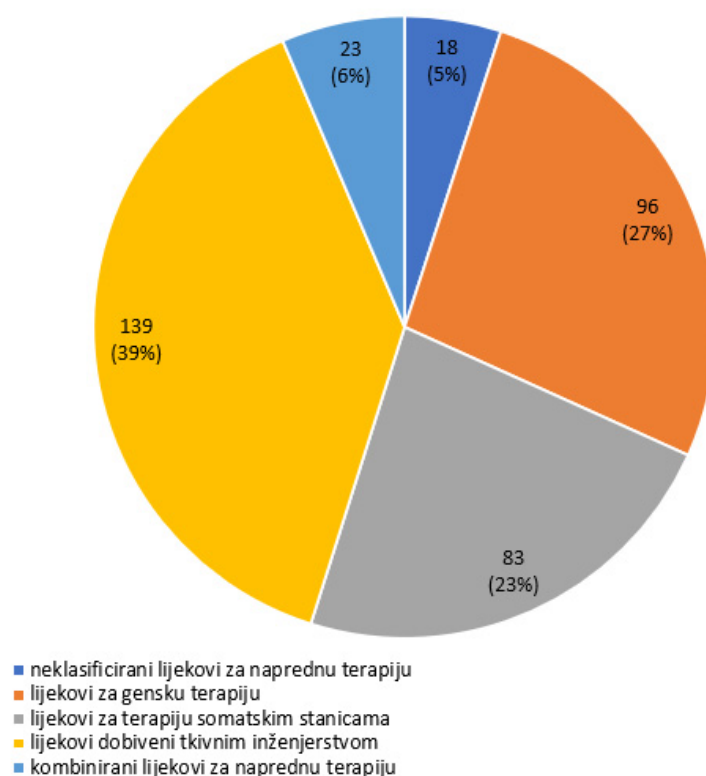
Unutar 30 ili 60 dana, ovisno o tome postoje li dodatna pitanja proizašla iz dokumentacije koju je predao nositelj odobrenja, CAT će izdati svoju znanstvenu preporuku koja sadrži opis lijeka, terapijsko područje i ishod ocjene odnosno odluku pripada li lijek u skupinu lijekova za naprednu terapiju i njegovu klasifikaciju te potom preporuku objaviti na stranicama Europske agencije za lijekove (9).

Od 2009. godine do 2021. godine CAT je zaprimio 396 zahtjeva za procjenom klasifikacije lijekova za naprednu terapiju. Od ukupno 387 zaprimljenih zahtjeva, 359 je klasificirano kao lijek za naprednu terapiju dok je za njih 37 zaključeno kako ne pripadaju toj skupini lijekova.



Slika 1: prikaz predanih zahtjeva za klasifikacijom lijeka za naprednu terapiju s pozitivnim i negativnim ishodom u periodu od 2009. do 2021. godine.

Od ukupno 359 zahtjeva koje je CAT ocijenio kako pripadaju skupini lijekova za naprednu terapiju, njih 96 je klasificirano kao lijek za gensku terapiju, 83 kao lijek za terapiju somatskim stanicama, 139 kao lijek dobiven tkivnim inženjerstvom i 23 kao kombinirani lijek za naprednu terapiju. Za 18 lijekova CAT je zaključio kako pripadaju skupini lijekova za naprednu terapiju, ali ih na temelju dostavljene dokumentacije nije bilo moguće klasificirati.



Slika 2: prikaz lijekova za naprednu terapiju prema klasifikaciji

### 3.4 Centralizirani postupak

Centralizirani postupak je postupak davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka u kojem se dostavljena dokumentacija ocjenjuje pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) i u čijoj znanstvenoj ocjeni sudjeluju stručnjaci iz svih država članica, a odobrenje za stavljanje lijeka u promet dobiveno centraliziranim postupkom važeće je u svim državama EU. Centralizirani postupak je obavezan za lijekove za naprednu terapiju, a ocjena dokumentacije u pravilu se provodi kroz 210 dana.

Centralizirani postupak kreće s danom 0 u kojem nositelj odobrenja dostavlja cjelokupnu nekliničku i kliničku dokumentaciju te dokumentaciju vezanu za proizvodnju lijeka i njegovu kakvoću. Nakon zaprimanja dokumentacije EMA određuje izvjestitelja (engl. *rporteur*) i suizvjestitelja (engl. *co-rporteur*) o dokumentaciji iz CAT-a koji su odgovorni za provođenje znanstvene ocjene dostavljene dokumentacije te izvjestitelja o dokumentaciji iz Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, engl. *Pharmacovigilance Risk*

*Assessment Committee*) koji je odgovoran za procjenu plana minimizacije rizika. Dan 1 kreće kada je EMA ustanovila da je nositelj odobrenja dostavio svu potrebnu dokumentaciju. Nakon pokretanja postupka izvjestitelj i suizvjestitelj provode ocjenu dokumentacije, a na dan 80 oni neovisno izdaju inicijalno izvješće o lijeku koje istovremeno dostavljaju CAT-u, CHMP-u i u neformalnom obliku nositelju odobrenja (10). Inicijalno izvješće o lijeku sastoji se od rasprave o tome kako su ocijenjeni kakvoća, sigurnost i učinkovitost lijeka, privremenu preporuku o tome može li lijek biti odobren ili ne (na temelju pozitivnog ili negativnog omjera koristi i rizika) te popis pitanja koje je potrebno odgovarajuće riješiti kako bi lijek dobio odobrenje. Na dan 94 izvjestitelj PRAC-a dostavlja inicijalno izvješće o planu upravljanja rizicima. CHMP konsolidira izvješća koja su sastavili PRAC i CAT i izdaje nositelju odobrenja na dan 120 privremenu preporuku može li lijek biti odobren na temelju dostavljene dokumentacije i popis svih neriješenih pitanja (10). Nositelj odobrenja mora odgovoriti na sva pitanja unutar 90 dana, ali taj rok se može produljiti za još 90 dana uz odgovarajuće obrazloženje zašto je potrebna odgoda. Dan 121 počinje kada je nositelj odobrenja dostavio odgovore na sva pitanja. Izvjestitelj i suizvjestitelj pregledavaju odgovore na postavljena pitanja te ponovo izdaju CHMP-u zajedničko izvješće o lijeku na dan 150 koje potvrđuje jesu li sva pitanja razriješena (10). Ovisno o tome jesu li sva pitanja razriješena, na dan 180 CHMP izdaje svoje pozitivno mišljenje o lijeku ili šalje dodatna pitanja nositelju odobrenja. Nositelj odobrenja ima 30 dana za odgovor te se postupak završava na dan 210 i CHMP izdaje negativno ili pozitivno mišljenje (10). U slučaju pozitivnog mišljenja CHMP-a, Europska komisija unutar 67 dana izdaje odluku o odobrenju za stavljanje lijeka u promet (10).

Ovisno o kliničkim podacima prikupljenima prilikom razvoja izdaje se jedno od tri vrste odobrenja za stavljanje u promet (11):

- standardno odobrenje za stavljanje lijeka u promet
- uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet
- odobrenje u iznimnim okolnostima

### **3.4.1 Standardno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Standardno odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdaje se kada pozitivan omjer koristi i rizika u potpunosti podupiru cjeloviti klinički podaci dostavljeni tijekom centraliziranog postupka i ocjene dokumentacije. U slučaju standardnog odobrenja klinički podaci o lijeku nisu ograničeni, odnosno bilo je moguće provesti klinička ispitivanja na dovoljno velikom broju



bolesnika kako bi se pokazala statistički značajna sigurnost i učinkovitost na temelju relevantnih mjera ishoda ili postoji opsežno kliničko iskustvo u ciljnoj skupini bolesnika. U skladu s člankom 14 (1-3) Uredbe 726/2004, standardno odobrenje je važeće 5 godina od datuma odluke Europske komisije nakon čega je potrebno provesti obnovu odobrenja (11). Nakon obnove odobrenja, osim ako ne postoje opravdani razlozi vezani uz farmakovigilanciju, odobrenje postaje važeće na neograničeni period.

### **3.4.2 Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Kako bi se ispunile neispunjene medicinske potrebe ili kada je to u interesu javnog zdravlja, za pojedine lijekove može se izdati odobrenje za stavljanje lijeka u promet na temelju manje kliničkih podataka nego što je to inače uobičajeno. U takvim slučajevima CHMP može preporučiti izdavanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet, a ono se izdaje za lijekove koji se koriste za liječenje, prevenciju ili dijagnostički postupak za opasne i životno ugrožavajuće lijekove ili za lijekove koji su namijenjeni u situacijama ugrožavajućim za javno zdravlje i koje definiraju Svjetska Zdravstvena Organizacija ili EU (11). Sigurnost i učinkovitost lijekova s tom vrstom odobrenja ponovo se procjenjuje jednom godišnje. Kako bi se izdalo uvjetno odobrenje za stavljanje u promet, svi sljedeći kriteriji moraju biti ispunjeni (12):

- omjer koristi i rizika mora biti pozitivan
- vrlo je vjerojatno kako će nositelj odobrenja moći dostaviti cjelovite kliničke podatke u nekom trenutku
- ispuniti će se neispunjene medicinske potrebe bolesnika
- korist od trenutne dostupnosti lijeka na tržištu nadmašuje rizike koji proizlaze iz činjenice kako cjeloviti klinički podaci još nisu dostupni

Nakon što nositelj odobrenja dostavi cjelovite kliničke podatke, uvjetno odobrenje može postati standardno odobrenje za stavljanje u promet.

### **3.4.3 Odobrenje u iznimnom okolnostima**

U slučaju kada nositelj odobrenja nije u mogućnosti dostaviti cjelovitu dokumentaciju o sigurnosti i učinkovitosti lijeka, CHMP može preporučiti izdavanje odobrenja u iznimnim okolnostima. Takva vrsta odobrenja izdaje u sljedećim situacijama (12):

- kada se indikacija za koju je lijek namijenjen pojavljuje tako rijetko da nije moguće prikupiti sve potrebne kliničke podatke
- uz trenutne znanstvene spoznaje nije moguće dobiti sveobuhvatne podatke
- prikupljanje cjelokupnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti je u suprotnosti sa općeprihvaćenim medicinskim etičkim načelima

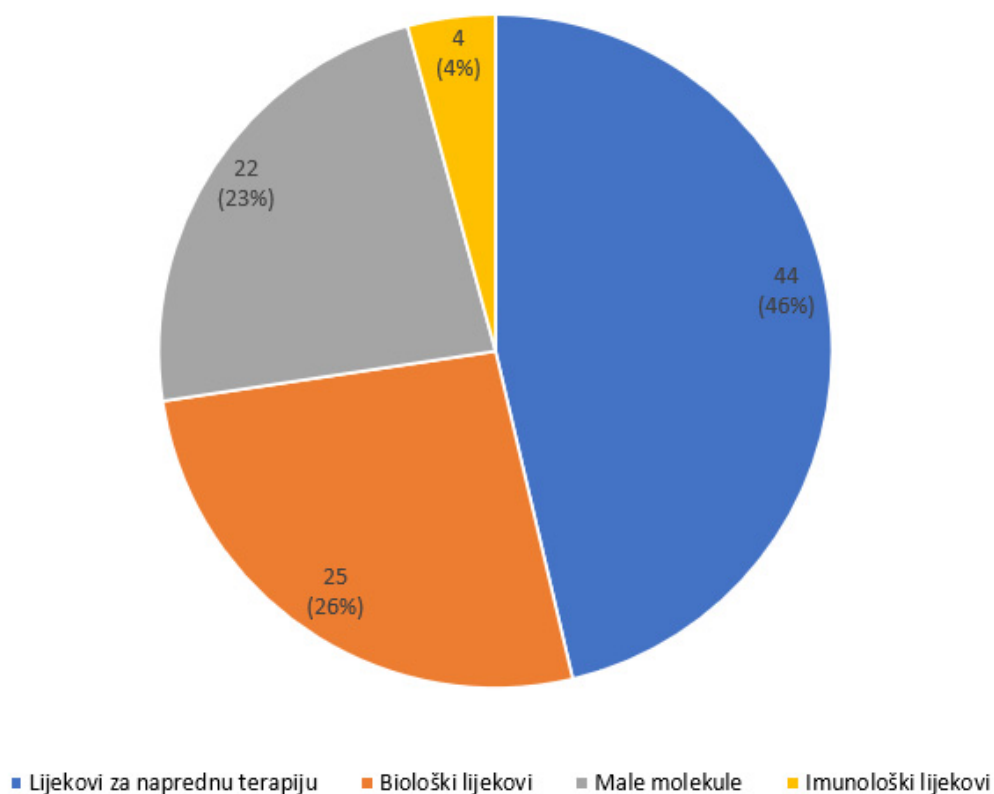
### 3.5 PRIME program

EMA je 2016. godine pokrenula PRIME program (engl. *PR*iority *ME*dicines) čija je svrha omogućiti rani dijalog s proizvođačima lijekova za lijekove koji pokazuju veliku terapijsku korist u odnosu na postojeće liječenje za određenu bolest i koji mogu imati značajan benefit za bolesnike koji nemaju drugih terapijskih mogućnosti. Kroz PRIME program EMA nudi ranu i proaktivnu znanstvenu i regulatornu podršku proizvođačima lijekova kako bi se optimizirali dizajn kliničkih ispitivanja i generiranje robusnih podataka o koristima i rizicima lijeka i time omogućili ubranu ocjenu dokumentaciju lijeka i njihovu dostupnost na tržištu.

Kako bi se kvalificirali za PRIME program proizvođači trebaju EMA-i u ranoj fazi razvoja lijeka predati zahtjev s dokazima o djelotvornosti i neškodljivosti lijeka te s dokazima kako lijek cilja na rješavanje neispunjene medicinske potrebe. Ukoliko lijek zadovoljava te uvjete i bude primljen u PRIME program, EMA će (13):

- imenovati izvjestitelja iz Povjerenstva za napredne terapije kako bi se proizvođaču pružila kontinuirana podrška i pomoglo u izgradnji znanja o lijeku prije predaje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet
- organizirati uvodni sastanak (engl. *kick-off meeting*) s izvjestiteljem iz Povjerenstva za napredne terapije i multidisciplinarnom skupinom stručnjaka kako bi dali smjernice o cjelokupnom planu razvoja lijeka i regulatornoj strategiji
- pružiti znanstvene savjete na ključnim prekretnicama u razvoju lijeka koji definiraju buduće korake razvoja
- uključiti i dodatne stručnjake kao što su tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija kako bi se bolesnicima omogućio brži pristup novom lijeku
- prilikom podnošenja zahtjeva za odobrenje utvrditi da li je lijek kvalificiran za ubranu ocjenu dokumentacije

Od 2016. do 2021. godine EMA je zaprimila ukupno 384 zahtjeva za uvrštavanjem u PRIME program. Od zaprimljenih 384 zahtjeva samo 95 njih je zadovoljilo uvjete za program. Iako lijekovi za naprednu terapiju čine približno 27% zaprimljenih zahtjeva, ta skupina lijekova ima najveću stopu uspješnosti i čini 46% svih odobrenih zahtjeva za uvrštavanje u PRIME program (14).



Slika 3: podjela lijekova koji su se kvalificirali za PRIME program prema skupinama

### 3.6 Orphan status lijeka

Ovisno o prirodi lijeka, ciljnoj indikaciji i populaciji, u ocjenu dokumentacije za lijekove za naprednu terapiju mogu biti uključeni još i Povjerenstvo za pedijatriju (PDCO, *Paediatric Committee*) i Povjerenstvo za *orphan* lijekove (COMP, engl. *Committee for Orphan Medicinal Products*) (11).

Povjerenstvo za *orphan* lijekove ocjenjuje ispunjava li lijek sve uvjete za ostvarivanje *orphan* statusa (15):

- lijek mora biti namijenjen za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti koja je opasna po život ili kronično onesposobljavajuća
- prevalencija bolesti u Europskoj uniji ne smije biti veća od 5 bolesnika na 10 000 ili mora biti malo vjerojatno da bi lijek nakon stavljanja u promet ostvario veći profit u odnosu na ulaganje potrebno za njegov razvoj
- lijek ne može dobiti *orphan* status ukoliko već postoji zadovoljavajuća metoda dijagnoze, prevencije ili liječenja bolesti ili, ako takva metoda postoji, lijek mora imati značajnu korist za one koji boluju od te bolesti

Postupak ocjene traje 90 dana od zaprimanja urednog zahtjeva, a ukoliko Povjerenstvo potvrdi *orphan* status proizvođač može dobiti različite poticaje za daljnji razvoj lijeka. Proizvođači koji razvijaju *orphan* lijekove imaju pravo na znanstvene i regulatorne savjete specifične za tu vrstu lijekova, tržišnu ekskluzivnost u trajanju od 10 godina tijekom čijeg trajanja ne može biti odobren niti jedan sličan lijek za istu indikaciju, a imaju pravo i na smanjenje svih naknada koje je potrebno platiti za regulatorne aktivnosti (16). Kao dodatan poticaj, proizvođači mogu zatražiti bespovratna sredstva iz EU programa, kao i različitih nacionalnih programa koji su namijenjeni za istraživanje i razvoj takvih lijekova.

Ukoliko je Povjerenstvo za pedijatriju potvrdilo da je za lijek proveden dogovoren pedijatrijski plan ispitivanja (PIP, engl. *Pediatric Investigation Plan*), proizvođač može dobiti dodatnu tržišnu ekskluzivnost u trajanju od dvije godine (15).

### **3.7 Lijekovi za naprednu terapiju odobreni u Europskoj uniji**

Iako je od 2009. godine do 2021. godine CAT zaprimio skoro 400 zahtjeva za procjenom klasificira li se lijek kao lijek za naprednu terapiju, odobrenje za stavljanje u promet ima tek 14 lijekova. Većina lijekova ima standardno odobrenje, a tek nekoliko njih uvjetno odobrenje.

Tablica 2: popis lijekova za naprednu terapiju koji su trenutno odobreni u Europskoj uniji

Ime lijeka	Djelatna tvar	Indikacija	Vrsta odobrenja
Abecma	idekaptagen vikleucel	multipli mijelom	uvjetno odobrenje
Alofisel	darvadstrocel	liječenje kompleksnih perianalnih fistula u odraslih bolesnika s neaktivnom ili blago aktivnom luminalnom Crohnovom bolešću	standardno odobrenje
Holoclar	<i>Ex vivo</i> umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice	umjeren do težak jednostrani ili obostrani nedostatak limbalnih matičnih stanica zbog fizikalnih ili kemijskih opekлина oka	uvjetno odobrenje
Imlygic	talimogene laherparepvec	inoperabilni melanom	standardno odobrenje
Kymriah	tisagenlekleucel	akutna limfoblastična leukemija B-stanica, difuzni B-velikostanični limfom	standardno odobrenje
Libmeldy	atidarsagen autotemcel	metakromatska leukodistrofija	standardno odobrenje
Luxturna	voretigen neparvovek	distrofija mrežnice uzrokovana potvrđenim bialelnim RPE65 mutacijama	standardno odobrenje
Skysona	elivaldogene autotemcel	rani stadij cerebralne adrenoleukodistrofije	standardno odobrenje
Spherox	sferoidi ljudskih autoložnih hondrocita za implantaciju vezanih na matriks	popravlak simptomatskih oštećenja zglobne	standardno odobrenje

Ime lijeka	Djelatna tvar	Indikacija	Vrsta odobrenja
		hrskavice femoralnog kondila i patele koljena	
Strimvelis	stanična frakcija obogaćena autolognim CD34+ stanicama koja sadrži CD34+ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane adenozin deaminaze (ADA) iz humanih hematopoetskih matičnih/progenitorskih (CD34+) stanica	teška kombinirana imunodeficijencija uzrokovana nedostatkom adenozin deaminaze	standardno odobrenje
Tecartus	autologne T-stanice genetički modificirane ex vivo s pomoću retrovirusnog vektora koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor koji se sastoji od jednolančanog varijabilnog fragmenta (scFv) mišjeg anti-CD19, povezanog s kostimulacijskom domenom CD28 i CD3-zeta signalnom domenom	relapsni ili refraktorni limfomom plaštenih stanica	uvjetno odobrenje
Yescarta	aksikaptagen ciloleucel	difuzni B-velikostanični limfom koji je refraktoran ili u relapsu i primarnim medijastinalnim B velikostaničnim limfomom	standardno odobrenje
Zolgensma	onasemnogen abeparvovek	spinalna mišićna atrofija	uvjetno odobrenje

Ime lijeka	Djelatna tvar	Indikacija	Vrsta odobrenja
Zynteglo	betibeglogen autotemcel	beta-talasemija ovisna o transfuziji	uvjetno odobrenje

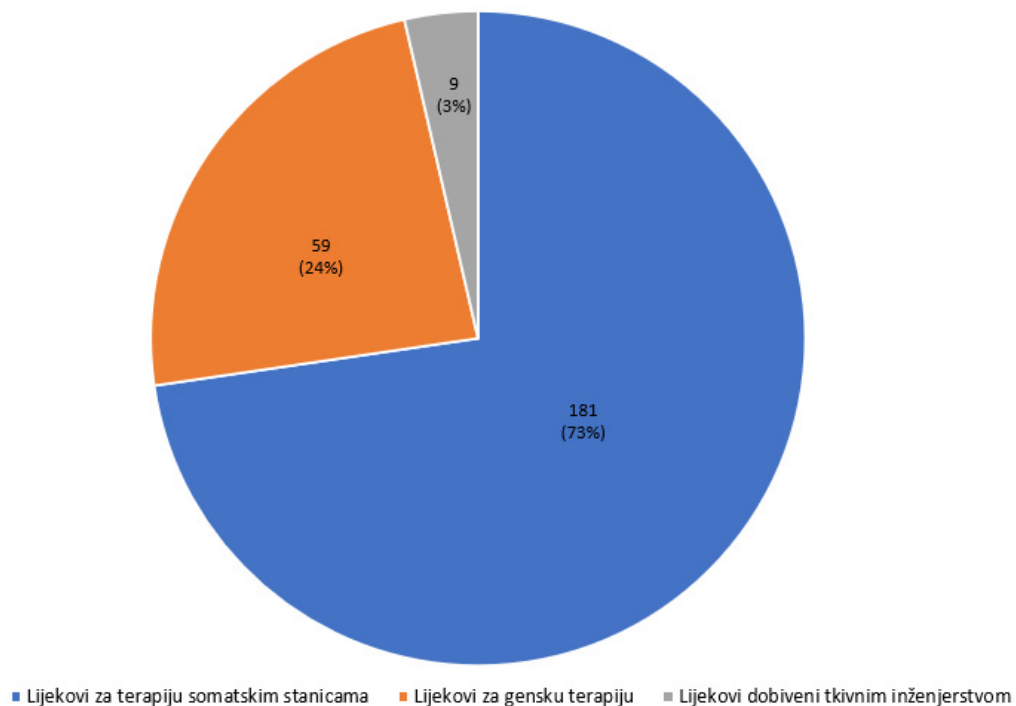
Od 14 odobrenih lijekova, čak 11 pripada skupini lijekova za gensku terapiju, 2 lijeka pripadaju skupini lijekova dobivenih tkivnim inženjerstvom, a samo 1 lijek je iz skupine lijekova za terapiju somatskim stanicama.

Odobreno je 5 lijekova za liječenje onkoloških bolesti, 5 lijekova za liječenje nasljednih bolesti koje nastaju zbog mutacija određenih gena, 2 lijeka se koriste liječenje očnih poremećaja, 1 za liječenje gastrointestinalnih poremećaja i 1 lijek za liječenje bolesti hrskavice.

Svi lijekovi za naprednu terapiju osim Spheroxa imaju *orphan* status, dok su se samo Abecma, Kymriah, Skysona, Tecartus, Yescarta, Zolgensma i Zynteglo kvalificirali za PRIME program.

### 3.8 Lijekovi za naprednu terapiju u kliničkim ispitivanjima

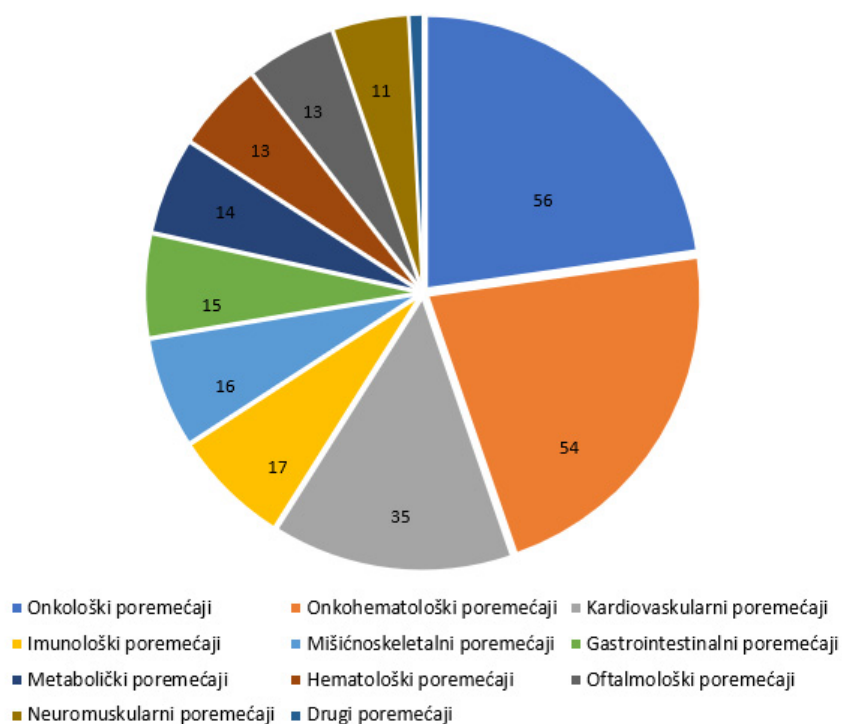
Skoro 250 kliničkih ispitivanja se trenutno provodi na lijekovima za naprednu terapiju. Čak 181 kliničkih ispitivanja (73%) se provodi s lijekovima za terapiju somatskim stanicama, 59 (24%) s lijekovima za gensku terapiju i 9 (3%) na lijekovima dobivenim tkivnim inženjerstvom (17).



Slika 4: udio kliničkih ispitivanja lijekova za naprednu terapiju prema njihovoj klasifikaciji

Glavna terapijska područja ispitivanja lijekova za naprednu terapiju odnose se na onkološke i onkohematološke bolesti (110; 44%), nakon čega slijede kardiovaskularne bolesti (35; 14%), zatim imunološke bolesti (17; 7%), dok se preostala ispitivanja odnose na neuromuskularne, oftalmološke, hematološke, metaboličke, gastrointestinalne i mišićnoskeletalne poremećaje (17).





Slika 5: podjela lijekova za naprednu terapiju u kliničkim ispitivanjima prema terapijskom području

### 3.9 Dostupnost lijekova za naprednu terapiju u Europskoj uniji

Kako bi proizvođači lijekova za naprednu terapiju stavili u promet lijek za naprednu terapiju potrebno je prije pokretanja samih kliničkih ispitivanja imati jasnu sliku tržišta i njihovih zahtjeva za nadoknadom troškova lijeka te odrediti minimalnu cijenu kako bi lijek u bio u konačnici komercijalno isplativ. Proizvođači lijeka moraju imati duboko razumijevanje tržišta s obzirom na ciljnu indikaciju lijeka, opterećenje bolesti na zdravstveni sustav, ciljnu populaciju bolesnika, alternativne lijekove koji su već dostupni na tržištu, razinu nadoknade troškova lijeka za već postojeće alternativne lijekove i samu politiku nadoknade troškova pojedinog tržišta.

Kroz centralizirani postupak lijek dobiva odobrenje za stavljanje u promet na cijelom području Europske unije, međutim da bi se lijek zaista našao na tržištu mora proći kroz sustav procjene zdravstvenih tehnologija tzv. (HTA, engl. *Health Technology Assessment*) pojedine države članice gdje osim kliničkih dokaza ulogu igra i ekonomska računica. Dok Europska agencija

za lijekove fokus stavlja na procjenu kakvoće, učinkovitosti i sigurnosti lijeka, HTA sustav pojedine države članice usredotočit će se na usporedbu učinkovitosti lijeka za naprednu terapiju u odnosu na postojeće terapijske mogućnosti ili dostupnu potpurnu skrb i farmakoekonomsku vrijednost lijeka na temelju koje se osiguravaju sredstva potrebna za financiranje lijeka.

Unatoč istovremenom odobrenju za stavljanje lijeka u promet u svim državama Europske unije, određivanje nadoknade troškova lijeka i proces stavljanja na osnovnu i dopunsku listu lijekova bitno se razlikuje od države članice do države članice (18).

Europska mreža za ocjenu zdravstvenih tehnologija (EUnetHTA) navodi kako je procjena zdravstvene tehnologije multidisciplinarni proces koji sažima informacije o medicinskim, društvenim, ekonomskim i etičkim pitanjima vezanim za korištenje zdravstvene tehnologije na sustavan, transparentan i nepristran način (18). Cilj procjene je definirati sigurne i učinkovite zdravstvene politike koje su ujedno usmjerene na bolesnike i uvođenje novih lijekova u zdravstveni sustav određivanjem cijene i nadoknade troškova lijekova.

Međutim, HTA tijela pojedinih država članica usvojila su različite prioritete i metode za procjenu zdravstvene tehnologije koje su izravno povezane s modelom financiranja zdravstvenog sustava same države članice i sagledavanjem ekonomskog utjecaja u odnosu na širi klinički ili društveni utjecaj. Ova razlika u donošenju odluka je možda najvidljivija kada se razmatra uvođenje lijekova za naprednu terapiju u zdravstveni sustav u odnosu na konvencionalne lijekove. Neka HTA tijela pokazuju veću razinu spremnosti od drugih u prihvaćanju novih vrsta dokaza koji ne uključuju isključivo samo randomizirana kontrolirana ispitivanja ili u razmatranju ekonomskih modela koji uključuju ekstrapolaciju dugoročne koristi lijeka iz ograničenih postojećih podataka.

Visok trošak može predstavljati značajan izazov za promicanje i uvođenje inovativnih tehnologija kao što su to lijekovi za naprednu terapiju budući da je fokus obično usmjeren na financijski aspekt i direktno vezan uz proračun za zdravstvenu skrb dok uštede u smislu socijalne skrbi kao što su rehabilitacija, dugoročna socijalna skrb, skraćeno vrijeme bolovanja ili manje nuspojava novih lijekova nisu adekvatno analizirane i prepoznate kao dugoročni korist (19).

Drugi čimbenici kao što su bruto domaći proizvod (BDP), uključenost pojedinih udruga za prava bolesnika kao i etička pitanja također mogu utjecati na konačnu odluku na razini države članice. Određeni lijekovi za naprednu terapiju također zahtijevaju kompleksne intervencijske postupke da bi se pravilno primijenili te stoga njihova upotreba može biti ograničena na posebne kliničke centre koji imaju za to potrebnu infrastrukturu.

### **3.9.1 Redefiniranje okvira za procjenu vrijednosti lijekova za naprednu terapiju**

U terapijskim područjima u kojima postoji velika neispunjena medicinska potreba smatra se kako nije etički opravdano randomizirati bolesnike tako da primaju placebo kao kontrolu u slučaju kada je već dostupna učinkovita alternativa. U tim slučajevima klinička ispitivanja se provode samo sa jednom skupinom bolesnika koji iz perspektive HTA tijela pružaju nižu razinu dokaza budući da se može napraviti samo neizravna usporedba sa standardom skrbi, i to u konačnici dovodi do izazova prilikom pregovora o cijeni, vrijednosti lijeka i nadoknadi troškova. Osim toga klinička ispitivanja imaju i zadan vremenski okvir unutar kojeg se ne mogu prikazati sve dugoročne koristi (primjer su lijekovi za naprednu terapiju koji dovode do potpunog izlječenja) tako da sama vrijednost lijeka nije u potpunosti dokumentirana.

Modeliranje ishoda način je kojim se može premostiti nedostatak zadovoljavajućih podataka iz kliničkih studija ili podataka iz stvarnog svijeta te stoga za mnoge lijekove za naprednu terapiju neizravne usporedbe i ekstrapolacije postaju iznimno važne. Modeliranje ishoda omogućuje usporedbu podataka iz različitih izvora gdje izravne usporedbe nisu moguće. Neizravna usporedba iznimno je bitna za lijekove za naprednu terapiju u dvije situacije; kada komparator u kliničkim ispitivanju nije standard skrbi u državi članici koja procjenjuje vrijednost lijeka i kada je etički provoditi klinička ispitivanja samo s jednom skupinom bolesnika (20). Ova metodologija nudi način korištenja podataka iz drugih ispitivanja ili opservacijskih izvora kao što su meta analize i različiti registri kako bi se procijenila učinkovitost novog lijeka, međutim države članice i dalje nisu sklone prihvaćanju takvih modela (20).

Tradicionalno se za lijekove izračunava tzv. ICER mjera (eng. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*) koja označava pojedinačni omjer isplativosti kada se računa omjer između razlika u troškovima terapija te učinaka dviju terapija, odnosno razlika troškova podijeljena s razlikom ishoda dviju terapija te uzima u obzir poboljšanje kvalitete života, produljenje životnog vijeka

i uštedu zdravstvenog sustava. Međutim za mnoge lijekove za naprednu terapiju nije izvedivo izračunati ICER.

Posebna radna skupina Međunarodnog društva za farmakoekonomiju i istraživanje ishoda (ISPOR, eng. *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research*) ističe kako je prilikom procjene vrijednosti lijekova za naprednu terapiju potrebno uzeti u obzir i dodatne elemente na razini bolesnika, razini zdravstvenog sustava i na društvenoj razini. Preživljenje, morbiditet, mogućnosti liječenja, opterećenje bolesti kroz život, nuspojave i praktičnost primjene elementi su za koje smatraju da se trebaju uzeti u obzir na razini bolesnika dok su utjecaj na proračun i organizaciju zdravstvenog sustava elementi koje treba uzeti obzir na razini zdravstvenog sustava (21). U konačnici ističu kako su iznimno bitni i elementi na društvenoj razini koji uključuju kvalitetu života obitelji ili njegovatelja i utjecaj na njihovo zdravlje, ekonomsko opterećenje obitelji ili skrbnika i cjelokupno socioekonomsko opterećenje (21).

### **3.9.2 Postupak određivanja cijena i nadoknade troškova u većim europskim državama**

U Njemačkoj, Savezni zajednički odbor (G-BA, njem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*) najprije kategorizira lijek za naprednu terapiju kao lijek ili kao medicinski postupak. Ako lijek za naprednu terapiju ima farmakološka svojstva i njegov klinički ishod ne ovisi o vještinama zdravstvenog radnika, on se kategorizira kao lijek i prolazi postupak procjene kliničke koristi prema tzv. Zakonu o reorganizaciji tržišta lijekova (AMNOG, njem. *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*) gdje se na temelju različitih varijabli, uključujući dodanu terapijsku vrijednost lijeka, dogovaraju popusti na cijene lijekova koje je proizvođač lijeka odredio (22). Ukoliko se lijek kategorizira kao medicinski postupak, postupak procjene kliničke koristi provodi PEI (Paul-Ehrlich-Institut). Spherox i Holoclar su procijenjeni kao medicinski postupak, dok su ostali lijekovi za naprednu terapiju prošli kroz AMNOG postupak (22).

U Ujedinjenom Kraljevstvu, NICE institut (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) ocjenjuje lijekove za naprednu terapiju kroz dva različita postupka ocjenjivanja zdravstvenih tehnologija: STA (eng. *Single Technology Appraisal*) ili HSTP (eng. *Highly Specialised Technologies Programme*) postupak. STA se koristi za lijekove koji se primjenjuju za ne-rijetke bolesti i oslanja se na analizu isplativosti (CEA, eng. *cost-effectiveness analysis*),

dok se kroz HTSP ocjenjuje lijekove za ultra rijetke bolesti i ima viši prag inkrementalnog omjera troška i učinkovitosti (ICER, engl. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) (23). Kymriah, Yescarta, Zolgensma ocijenjeni su putem STA postupka dok su Strimvelis i Luxturna ocijenjeni putem HSTP postupka. Alofisel je jedini dobio negativnu preporuku.

U Francuskoj, lijekove ocjenjuje Odbor za transparentnost pri Haute Autorité de Santé (HAS). Ako se smatra da lijek ima apsolutnu kliničku vrijednost, tada se za njega može odobriti naknada troškova i zatim se određuje njegova dodatna klinička vrijednost (ASMR, fran. *Amélioration du Service Médical Rendu*). Odbor za transparentnost dodjeljuje ASMR ocjenu koja se kreće od I (maksimalna, revolucionarna terapija) do V (minimalna, bez superiornosti u odnosu na standardnu skrb). ASMR ocjena je podloga za pregovore o cijeni lijeka s Odborom za zdravstvenu skrb (CEPS, fran. *Comité Économique des Produits de Santé*) (24). U Francuskoj je pristup novom lijeku omogućen i prije nego što lijek ima odobrenje za stavljanje u promet putem odobrenja za privremenu upotrebu. Za vrijeme trajanja odobrenja za privremenu upotrebu, dopušteno je da se početna cijena odredi prije pregovora s CEPS-om. Do danas su jeduno Kymriah, Yescarta i Zolgensma dobili odobrenje za privremenu upotrebu.

U Španjolskoj, AEMPS (španj. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) provodi kliničku ocjenu novih lijekova, a zatim DGCSBF (španj. *Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia*) priprema prijedlog cijene. Pregovaranje o predloženoj cijeni odvija se između Odbora za cijene (španj. *Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y Productos Sanitarios*) i proizvođača (17). Konačna cijena određena je na razini cijele zemlje, ali zbog činjenice da je španjolski zdravstveni sustav decentraliziran i svaka regija ima ovlast ponovnog pregovaranja o cijenama, ona je također podložna daljnjim promjenama budući da svaka regija može ispregovarati daljnje popuste (17).

U Italiji postupkom procjene upravlja Talijanska Agencija za lijekove (AIFA, tal. *Agenzia Italiana del Farmaco*) preko svojeg Znanstveno tehničkog odbora (CTS, tal. *Commissione Tecnico Scientifica*) i Odbora za cijene i naknade (CPR, tal. *Comitato Prezzi e Rimborso*). CTS ocjenjuje dodanu kliničku vrijednost lijeka, pozicioniranje lijeka u liječenju određene bolesti i komparatore (17). U slučaju pozitivnog mišljenja CTS-a, CPR pregovara s proizvođačem lijeka o cijeni lijeka. Kada su cijena lijeka i naknada troškova dogovorena na nacionalnoj razini,

potrebno je još dostaviti i zahtjev za uvrštavanjem lijeka na regionalne /ili bolničke liste lijekova.

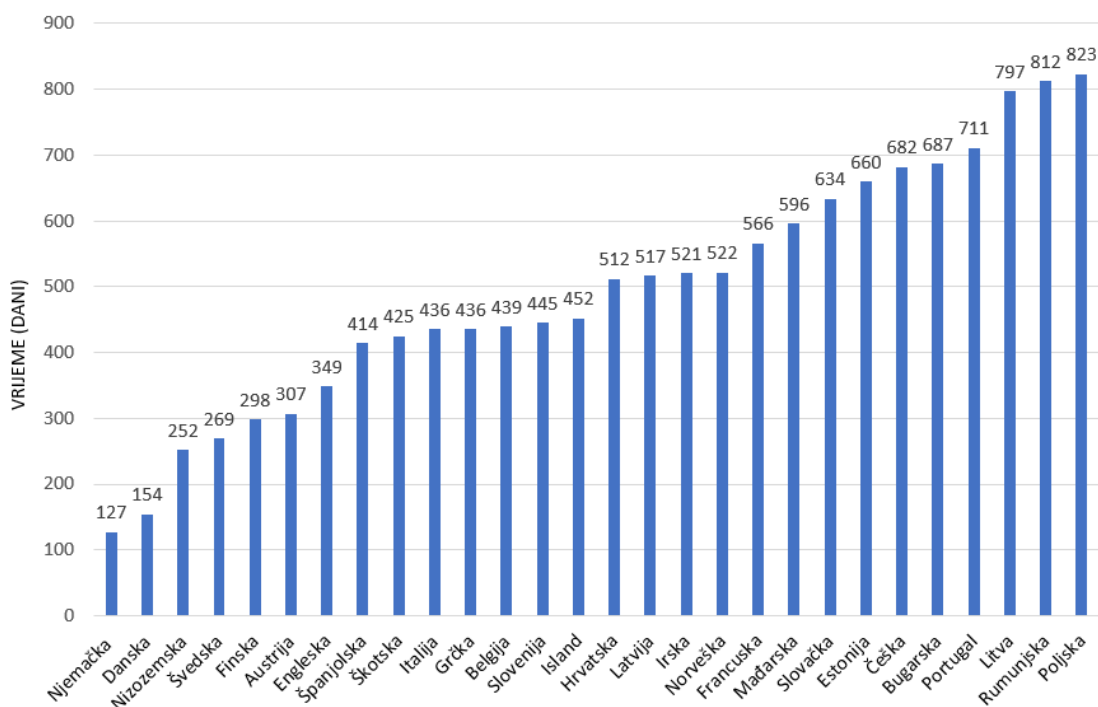
Proizvođač također može tražiti priznanje inovativnog statusa lijeka. Inovativnost se ocjenjuje na temelju tri pitanja: zadovoljava li lijek nezadovoljenu medicinsku potrebu, koja je razina dodane terapijske vrijednosti lijeka i kvaliteta dokaza djelotvornosti, a može trajati najviše 3 godine (17). Lijekovi koji imaju inovativan status mogu direktne koristi od različitih namjenskih fondova i direktno su uvršteni na regionalne liste lijekova. Za sada su samo Strimvelis, Kymriah i Yescarta ostvarili inovativni status.

### **3.9.3 Od odobrenja do dostupnosti na tržištu**

EFPIA (eng. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), udruga koja predstavlja biofarmaceutsku industriju na području Europe, prikupila je podatke koji ukazuju koliko je vremena potrebno da se za inovativne lijekove odredi nadoknada troškova i da budu uvršteni na liste lijekova. Najnoviji podaci ukazuju na to da je za inovativne lijekove od dobivanja odobrenja do dostupnosti na tržištu u prosjeku potrebno čak 504 dana, s tim da se raspon kreće od 127 dana za Njemačku do preko 823 dana za Poljsku (25).

Bolesnici u nekim državama moraju čekati čak sedam puta dulje od bolesnika u drugim državama kako bi dobili pristup istom lijeku. Bolesnici u sjevernoj i zapadnoj Europi obično imaju pristup novim lijekovima između 100 i 200 dana nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet, dok bolesnici u južnoj i istočnoj Europi čekaju između 600 i 1000 dana. To znači da u bilo kojem trenutku dostupnost nekog lijeka drastično varira diljem Europe (25).

Vrijeme potrebno da lijekovi za naprednu terapiju budu dostupni na tržištu još je dulje i više varira između država članica budući da sustavi za procjenu zdravstvenih tehnologija u EU imaju različit pristup u procjeni vrijednosti koja bi lijek mogao donijeti, a također ulogu igraju i financijske mogućnosti pojedine države s obzirom da cijena jednog lijeka može dosezati i do nekoliko milijuna dolara.



**Slika 6:** prosječno vrijeme (u danima) od dobivanja odobrenja lijeka do njegove dostupnosti na tržištu u europskim zemljama (25)

### 3.9.4 Dostupnost lijekova za naprednu terapiju putem bolničkog izuzeća

Ukoliko ne postoji odobrenje za stavljanje u promet lijeka za naprednu terapiju, Uredba o lijekovima za naprednu terapiju omogućuje da pojedina država članica može odobriti primjenu lijeka za naprednu terapiju na svom teritoriju putem tzv. bolničkog izuzeća. Da bi lijek dobio bolničko izuzeće potrebno je zadovoljiti određene uvjete (26):

- lijek se se izrađuje ne-rutinski po narudžbi za određenog bolesnika
- priprema lijeka mora zadovoljavati određene standarde kvalitete
- lijek se može koristiti samo na području države članice koja je odobrila primjenu lijeka
- lijek se primjenjuje isključivo u bolnici i uz profesionalnu odgovornost zdravstvenog radnika

Bolničko izuzeće omogućuje bolesnicima da prime lijek na naprednu terapiju u kontroliranim uvjetima u slučajevima kada nije dostupan odobren lijek. Time se neprofitnim organizacijama kao što su sveučilišta i bolnice olakšalo istraživanje i razvoj lijekova za naprednu terapiju, a

može biti i vrijedan alat za prikupljanje informacija prije podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Međutim, iskustvo stečeno nakon što je Uredba stupila na snagu ukazuje na to da postoji opasnost da preširoka upotreba bolničkog izuzeća može smanjiti vjerojatnost podnošenja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet. S obzirom na to da je odobrenje za stavljanje u promet povezano sa strožim zahtjevima u pogledu podataka i obvezama nakon stavljanja u promet, lijekovi za naprednu terapiju s odobrenjem za stavljanje u promet imaju puno veće troškove razvoja i održavanja u usporedbi s lijekovima koji postaju dostupni putem bolničkog izuzeća (27). Stoga su proizvođači koji razvijaju lijekove i traže odobrenje za stavljanje u promet stavljeni u konkurentski nepovoljan položaj u odnosu na one koji stave lijekove u promet putem bolničkog izuzeća.

Ukoliko bi bolničko izuzeće postalo primaran način stavljanja lijekova za naprednu terapiju promet to bi moglo imati značajne posljedice za javno zdravlje budući da su klinička ispitivanja i dalje glavni izvor pouzdanih informacija o djelotvornosti i sigurnosti lijeka te bi sustavna primjena kompleksnih lijekova za koje nisu provedena odgovarajuća klinička ispitivanja mogla dovesti bolesnike u opasnost (27). Također, prikupljanje podataka o djelotvornosti i sigurnosti lijeka ne bi bilo učinkovito budući da bi svaki bolnički centar imao podatke o lijeku za mali broj bolesnika i ne bi postojala razmjena informacijama prema drugim državama članicama u kojoj se taj isti lijek primjenjuje na temelju bolničkog izuzeća. Pored toga, lijek ne bi bio dostupan svim bolesnicima na području Europske unije. Iz tog razloga potrebno je uspostaviti ravnotežu između potrebe da se osigura da lijekovi za naprednu terapiju budu dostupni bolesnicima nakon što se na odgovarajući način dokaže njihova kakvoća, djelotvornost i sigurnost i potrebe da se omogući rani pristup novim lijekovima u slučaju nezadovoljenih medicinskih potreba (27).

Tijekom javnog savjetovanja utvrđen je nedostatak usklađenosti u pogledu uvjeta koje države članice postavljaju za bolničko izuzeće i istaknut kao razlog za zabrinutost. Primjena bolničkog izuzeća veoma se razlikuje između država članica zbog različite interpretacije pojma „nerutinski“. U nekim državama članicama se taj pojam shvaća veoma usko i definira kao fiksni maksimalan broj bolesnika koji mogu primiti lijek dok u drugim državama članicama ne postoji takvo ograničenje i bolničko izuzeće se dodjeljuje od slučaja do slučaja (27).



Boljim definiranjem uvjeta pod kojim je moguće bolničko izuzeće moglo bi se doprinijeti poboljšanju funkcioniranja internog tržišta lijekova za naprednu terapiju te bi se trebalo posvetiti više pozornosti izvješćivanju o svim rezultatima, a posebno negativnim rezultatima, tako da bolesnici nisu nepotrebno izloženi lijekovima koji nisu sigurni i djelotvorni.

#### 4. RASPRAVA

Lijekovi za naprednu terapiju imaju potencijal pružiti liječenje koje mijenja život bolesnicima s ograničenim ili nepostojećim terapijskim mogućnostima te potencijal izlječenja ili sprječavanja napredovanja širokog spektra teških i onesposobljavajućih bolesti koje se danas ne mogu liječiti ili su samo podložne palijativnom liječenju. Međutim, još uvijek postoji mnogo nepoznanica i stoga je bitno uspostaviti odgovarajuće mjere kontrole kako bi se spriječile bilo kakve štetne posljedice za javno zdravlje. Uredbom o lijekovima za naprednu terapiju štite se interesi bolesnika budući da prije nego što lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet i bude dostupan bolesnicima, prolazi kroz procjenu najboljih dostupnih stručnjaka u EU u skladu s svim visokim standardima kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti. Međutim, velik broj kompliciranih i teško ostvarivih regulatornih zahtjeva mogli bi imati i štetne posljedice za javno zdravlje budući da bi mogli spriječiti dostupnost odgovarajućih lijekova za nezadovoljene medicinske potrebe.

Regulatorni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju trebali bi pridonijeti stvaranju uvjeta u kojima se potiče odobrenje i dostupnost novih lijekova, ali istovremeno i osiguravaju visoku razinu zaštite javnog zdravlja. Isto tako, važno je da regulatorni okvir bude prilagođen brzom znanstvenom napretku koji prati lijekove za naprednu terapiju. Nakon stupanja na snagu Uredbe o lijekovima za naprednu terapiju postalo je jasno kako postoje određeni prostori za njeno poboljšanje budući da su neki njeni dijelovi još uvijek nedovoljno definirani te da je potrebno:

- detaljnije pojašnjenje sadašnje definicije lijekova za naprednu terapiju
- definiranje regulatornog okvira za inovativne lijekove koji su usko povezani s definicijom lijeka za naprednu terapiju, ali nisu obuhvaćeni s postojećim odredbama
- pojašnjenje uvjeta za primjenu bolničkog izuzeća, kao i uloge podataka dobivenih od njega u kontekstu dobivanja odobrenja za stavljanje u promet
- izmjenu zahtjeva koji se odnose na dokumentaciju potrebnu za odobrenje lijekova za naprednu terapiju kako bi se osiguralo da su oni prilagođeni i u skladu sa njihovim karakteristikama
- racionalizacija i pojednostavljenje postupka davanja odobrenja kako bi se omogućilo akademskim zajednicama i manjim proizvođačima da apliciraju za sam postupak

- stvaranje povoljnijeg okruženja za istraživače lijekova za naprednu terapiju koji rade u akademskom ili neprofitnom okruženju, poticanje kontakta s regulatornim tijelima u ranoj fazi razvoja lijeka i smanjenjem troškova za znanstvene savjete
- razmotriti smanjenje troškova postupka davanja odobrenja kako bi se umanjio financijski udarac obaveza koji proizvođači imaju nakon stavljanja lijeka u promet

Zbog malog broja bolesnika koji nemaju učinkovito alternativno liječenje i velike potencijalne koristi koju mogu pružiti lijekovi za naprednu terapiju, korištenje randomiziranog kontroliranog ispitivanja kao zlatnog standarda postaje praktično i etički upitno te se stoga češće pribjegava neizravnoj usporedbi alternativnih oblika liječenja i lijekova za naprednu terapiju i ekstrapolaciji podataka. Međutim formalna prihvatljivost takvih dokaza između tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija se razlikuje među državama članicama te je potrebno usklađivanje na razini Europske unije.

Vrijednost lijeka za naprednu terapiju temelji se na dugoročnoj koristi i koristi koja može proizaći iz izlječenja bolesti te je stoga duljina praćenja bolesnika potrebna da se dokaže takva korist znatno veća od uobičajenog trajanja ispitivanja. Korištenje tradicionalnih mjera ishoda kao što je ukupno preživljenje da bi se utvrdila dugoročna korist lijeka za naprednu terapiju nije uvijek moguće zbog kronične, teške i slabo razumljive prirode bolesti na koju lijekovi za naprednu terapiju ciljaju te je dosta često prilikom dizajniranja ispitivanja za lijekove za naprednu terapiju potrebno koristiti zamjenske mjere ishoda. Zamjenske mjere ishoda kod bolesti kod kojih su klinička iskustva ili farmakološka ispitivanja ograničena mogu se smatrati subjektivnim ili nedovoljno definiranim. Kao rezultat toga, spremnost na prihvaćanje zamjenskih mjera ishoda razlikuju se od države do države članice i mogu predstavljati značajan problem prilikom procjene lijekova za naprednu terapiju i donošenje odluka o cijeni, nadoknadi troškova i uvrštavanja lijekova na listu.

Okviri koji se koriste za procjenu zdravstvenih tehnologija moraju se dodatno razvijati kako bi se stvorilo pozitivno okruženje za razvoj lijekova za naprednu terapiju, omogućila njihova dostupnost njihovim bolesnicima dok se istovremeno nesigurnost u njihovu korist i djelotvornost smanjuje korištenjem različitih odgovarajućih mehanizama.

Jedan od takvih mehanizama je i korištenje modela plaćanja temeljenih na iskazanim rezultatima koji onda omogućuju podjelu rizika između proizvođača i državnih sustava kada je prisutna nesigurnost u učinkovitost lijeka jer se time istovremeno pruža povjerenje da je trošak liječenja u skladu sa očekivanim koristima lijeka, ali i omogućuje lakši pristup lijeku većem broju bolesnika. Korištenje takvih modela plaćanja raste na području Europske unije, a postignuto je nekoliko takvih sporazuma u Španjolskoj, Italiji i Njemačkoj za lijekove za gensku terapiju i za lijekove za terapiju somatskim stanicama. Kako bi se osiguralo da takvi modeli plaćanja služe svrsi, potreban je rani dijalog i suradnja svih sudionika kako bi se unaprijed definiralo koje su glavne stavke koje dovode do pitanja oko nesigurnosti u učinkovitost lijeka i metriku koja će te stavke mjeriti. Farmaceutska industrija je spremna surađivati s obveznicima kako bi osigurala potrebnu infrastrukturu, kapacitete i angažman zdravstvenih radnika kako bi se omogućilo prikupljanje i analiza potrebnih podataka iz stvarnog svijeta (engl. *real world data*). Podaci iz stvarnog svijeta iznimno su bitni za formiranje cjelokupne slike o koristima lijeka za naprednu terapiju budući da pružaju informacije koje nije moguće prikupiti samo sa kliničkim ispitivanjima lijeka.

EFPIA ističe i važnost uključenosti bolesnika i zdravstvenih djelatnika prilikom procjene zdravstvene tehnologije kako bi se i njihova jedinstvena perspektiva uzela u obzir. U slučajevima kada je potrebno prikupljanje dodatnih dokaza o učinkovitosti lijeka nakon njegovog odobrenja, HTA sustavi i proizvođači bi trebali surađivati s udrugama bolesnika kako bi se naglasila i podigla svjesnost o važnosti praćenja bolesnika i dolaska na zakazane preglede nakon primjene lijeka s obzirom da se time doprinosi razumijevanju cjelokupne koristi lijeka. Budući da su lijekovi za naprednu terapiju visoko specijalizirana tehnologija, bitno je uključiti i kliničke stručnjake s ekspertizom u području lijekova za naprednu terapiju, kao i bolničke centre izvrsnosti koji su ključni za njihovu primjenu kako bi se identificirala najbolja praksa i smjernice.

Okviri za procjenu vrijednosti lijeka trebali bi imati holistički pristup i uzeti u obzir doživotne koristi koje lijekovi za naprednu terapiju mogu pružiti. Lijekovi koji dovode do potpunog izlječenja bolesti, omogućuju bolesnicima da nastave obrazovne i profesionalne obaveze i u konačnici doprinesu nacionalnoj ekonomiji. Jedna od dodatnih koristi odnosi se i na skrbnike, poboljšavajući i njihovu kvalitetu života i doprinos nacionalnom gospodarstvu. Dugoročno poboljšanje zdravlje bolesnika također može smanjiti i korištenje resursa zdravstvene skrbi i poboljšati stabilnost samog zdravstvenog sustava.

Lijekovi za naprednu terapiju također eliminiraju teret liječenja kroničnih stanja i probleme vezane uz suradljivost bolesnika i pridržavanje propisane kronične terapije. Vrijednost jednokratne primjene lijeka i vrijednost liječenja koje nosi manje opterećenje za bolesnike u odnosu na kronično liječenje se obično ne prepoznaju i ne uzimaju u obzir prilikom procjene vrijednosti. Osim koristi za bolesnike, prilikom procjene uštede koju donose lijekovi za naprednu terapiju u odnosu na standard skrbi, trebalo bi uzeti u obzir i troškove koji proizlaze zbog nepridržavanja propisane kronične terapije. Jednokratna primjena lijeka mogla bi značajno pomoći u smanjenju troškova povezanih s nepridržavanjem terapije budući da se oni trenutno procjenjuju na oko 1,25 milijardi eura godišnje na razini Europske unije.

## 5. ZAKLJUČAK

Povećanje znanstvenih spoznaja i tehničkih inovacija u područjima stanične biologije, biotehnologije i medicine rezultiralo je razvojem perspektivnih terapijskih pristupa za prevenciju i liječenje bolesti. Lijekovi za naprednu terapiju imaju potencijal pružiti liječenje koje mijenja život bolesnicima s ograničenim ili nepostojećim terapijskim mogućnostima i predstavljaju visoko složenu i inovativnu klasu biofarmaceutika. Iako trenutno malen broj lijekova za naprednu terapiju ima odobrenje za stavljanje u promet, s obzirom na popriličan broj lijekova koji se već nalaze u kasnijim fazama kliničkih ispitivanja, očekuje se njihov eksponencijalan rast u nekoliko idućih godina i procjenjuje se kako će globalno tržište do 2025. godine godišnje donositi između 9 i 14 milijardi funti.

U svjetlu velikog broja lijekova za naprednu terapiju koji se trenutno nalaze u kliničkim ispitivanjima potrebno je istaknuti nekoliko činjenica koje su bitne za njihov daljnji razvoj i buduću dostupnost bolesnicima:

1. Zbog razlike u odnosu na tradicionalne farmaceutike bitno je da se inovacija i optimizacija proizvodnog postupka i dalje nastavlja kako se se prevladali izazovi pojedinačnih proizvodnih koraka, omogućila skalabilnost i isplativost i osigurao razvoj robustnih i reproducibilnih lijekova.
2. Fleksibilnost regulatornih tijela u procjeni dokumentacije o lijeku i daljnje definiranje postojećih regulatornih okvira i zahtjeva za lijekove za naprednu terapiju od velike je važnosti kako bi se omogućilo što brže i efikasnije odobrenje za stavljanje u promet i dostupnost bolesnicima.
3. Iako centraliziranim postupkom lijek dobiva važeće odobrenje istovremeno u svim državama članicama Europske unije, postoji velika varijabilnost u vremenu od odobrenja lijeka do stavljanja u promet. Sustavi za procjenu zdravstvene tehnologije nisu harmonizirani i pristup procjeni razlikuje se između država članica. Ekonomski slabije države članice također se suočavaju s nedostatkom resursa i poteškoćama oko financiranja lijekova za naprednu terapiju koji zbog svoje same visoko specijalizirane i inovativne prirode pripadaju skupini najskupljih lijekova čija jedna doza može dosezati i više milijuna dolara. Upravo zbog tih razloga dolazi do značajnih razlika u dostupnosti

lijekova u različitim državama te bi jedan od ciljeva u budućnosti trebao biti smanjivanje tih razlika kako bi se omogućila dostupnost lijekova svim bolesnicima u državama članicama.

Zbog potencijala za liječenje različitih bolesti i dugoročnih koristi koje lijekovi za naprednu terapiju mogu donijeti predstavljaju zaista revolucionaran napredak u medicini i pred njima je zasigurno obećavajuća budućnost.

## 6. LITERATURA

1. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal product.

Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=HR>. Datum pristupa stranici 10.01.2022.

2. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European parliament and of the council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32007R1394&from=HR>. Datum pristupa stranici 10.01.2022.

3. The Committee for Advanced Therapies and the CAT Scientific Secretariat. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(3):195-201.

4. Sharpe M, Barry J, Kefalas P. Clinical Adoption of Advanced Therapies: Challenges and Opportunities. J Pharm Sci. 2021;110(5):1877-1884.

5. Vestergaard H, Apote L, Schneider C, Herberts C. The Evolution of Nonclinical Regulatory Science: Advanced Therapy Medicinal Products as a Paradigm. Mol Ther. 2013;21(9):1644-1648.

6. Jones D, McBlane J, McNaughton G, Rajakumaraswamy N, Wydenbach K. A regulatory perspective of clinical trial applications for biological products with particular emphasis on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Br J Clin Pharmacol. 2013;76(2):203-209.

7. European Medicines Agency: Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf). Datum pristupa stranici 10.01.2022



8. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider C. Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. *Mol Ther.* 2012;20(3):479-482.

9. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf). Datum pristupa stranici 10.01.2022.

10. European Medicines Agency: The evaluation of medicines, step-by-step.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>. Datum pristupa stranici 10.01.2022

11. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;13:205-232.

12. European Medicines Agency: Conditional Marketing Authorization.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. Datum pristupa: 10.01.2022.

13. European Medicines Agency: PRIME Priority Medicines.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. Datum pristupa: 10.01.2022

14. European Medicines Agency: PRIME: Analysis of the first 5 years' experience

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf). Datum pristupa stranici 10.01.2022

15. European Medicines Agency: Applying for orphan designation.

Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/applying-orphan-designation>. Datum pristupa stranici: 02.2022.

16. 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.

17. Ronco V, Dilecce M, Lanati E, Canonico P, Jommi C. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations?. *J Pharm Policy Pract.* 2021;14(1).
18. Legault G, Béland J, Parent M, K.-Bédard S, Bellemare C, Bernier L et al. Ethical Evaluation in Health Technology Assessment: A Challenge for Applied Philosophy. *Open J Philos.* 2019;09(03):331-351.
19. Jørgensen J, Kefalas P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy.* 2015;3(1):29321.
20. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ.* 2020;21(3):311-320.
21. Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *Eur J Health Econ.* 2021;23(2):155-163.
22. Theidel U, von der Schulenburg J. Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. *Health Econ Rev.* 2016;6(1).
23. Cowles E, Marsden G, Cole A, Devlin N. A Review of NICE Methods and Processes Across Health Technology Assessment Programmes: Why the Differences and What is the Impact?. *Appl Health Econ.* 2017;15(4):469-477.
24. Rémuzat C, Toumi M, Jørgensen J, Kefalas P. Market access pathways for cell therapies in France. *Eur J Health Econ.* 2015;3(1):29094.
25. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: The root cause of unavailability and delay to innovative medicines.

Dostupno na: <https://www.efpia.eu/media/554527/root-causes-unavailability-delay-cra-final-300620.pdf>. Datum pristupa stranici: 10.01.2022.

26. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&qid=1472567249742&from=EN>. Datum pristupa stranici: 10.01.2022.

27. Report from the Commission to the European Parliament and the Council in accordance with Article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2014:0188:FIN:EN:PDF>. Datum pristupa stranici: 10.01.2022.