

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PATRICIJA DOLINAR
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PATRICIJA DOLINAR

**OBZORJE NOVIH IMUNOONKOLOŠKIH ZDRAVIL TER NJIHOVO
UMEŠČANJE V SLOVENSKI ZDRAVSTVENI SISTEM**

**HORIZON SCANNING OF NEW IMMUNO-ONCOLOGY MEDICINES AND
THEIR UPTAKE INTO THE SLOVENIAN HEALTHCARE SYSTEM**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvomizr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju,izr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm., za ponujeno priložnost, vse ideje in usmerjanje ob izdelavi magistrske naloge. Obenem se za strokovno pomoč, prijaznost in spodbudne besede iskreno zahvaljujem tudi asist. dr. Niki Marđetko, mag. farm.

Hvala vsem ostalim zaposlenim Katedre za socialno farmacijo za ustvarjanje prijetnega, motivacijskega delovnega okolja.

Za nepozabna študentska leta in vse pridobljene kompetence se zahvaljujem vsem vpletenim akterjem iz vrst ŠS SFD, DŠFS in ŠS FFA. Ni besed, ki bi lahko opisale, kako lepo smo se imeli.

Iz srca hvala tudi vsem mojim drugim najbližjim za vsakršno podporo v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno, pod mentorstvomizr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Patricija Dolinar

VSEBINA

Kazalo vsebine

POVZETEK	IV
ABSTRACT	VI
1 UVOD.....	1
1.1 Rak.....	1
1.1.1 Splošno o raku	1
1.1.2 Vrste raka.....	1
1.1.3 Epidemiologija rakavih obolenj v Sloveniji	2
1.2 Pristopi zdravljenja rakavih obolenj	2
1.2.1 Imunoterapija.....	3
1.3 Vrednotenje imunoonkoloških zdravil za namen njihovega umeščanja	6
1.3.1 Pojem »obzorje novih zdravil«.....	6
1.3.2 Komponente metode obzorja novih zdravil	7
1.4 Regulatorni in razvrstitveni postopki zdravil	9
1.4.1 Registracija zdravil	9
1.4.2 Določanje cene zdravil	10
1.4.3 Razvrščanje zdravil na listo	11
1.5 Izzivi pri umeščanju imunoonkoloških zdravil	12
2 NAMEN DELA	14
3 METODE DELA.....	15
3.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil	15
3.1.1 Iskalni profil	15
3.1.2 Izbor podatkov	15
3.1.3 Vključitveni kriteriji	16
3.1.4 Obdelava podatkov	16
3.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem... 17	
3.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil.....	17
3.2.2 Časovni potek umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem.....	19
4 REZULTATI	21
4.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil	21
4.1.1 Vključevanje zdravil v raziskavo obzorja novih zdravil	21
4.1.2 Način uporabe preiskovanih zdravil v kliničnih študijah	22

4.1.3 Področja potencialne uporabe zdravil.....	28
4.1.4 ATC klasifikacija imunoonkoloških učinkovin.....	30
4.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem... 30	
4.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil.....	30
4.2.2 Ocena zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen.....	31
4.2.3 Ocena farmakoeconomiških podatkov za zdravilo.....	32
4.2.4 Cene zdravil.....	34
4.2.5 Omejitve predpisovanja in izdajanja	43
4.2.6 Časovni okviri umeščanja zdravil v RS.....	44
5 RAZPRAVA.....	48
5.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil	48
5.1.1 Vključevanje zdravil v raziskavo obzorja novih zdravil	48
5.1.2 Način uporabe preiskovanih zdravil v kliničnih študijah.....	49
5.1.3 Področja potencialne uporabe zdravil.....	50
5.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem... 50	
5.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil.....	50
5.2.2 Ocena zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen.....	51
5.2.3 Ocena farmakoeconomiških podatkov za zdravilo.....	52
5.2.4 Cene zdravil.....	52
5.2.5 Omejitve predpisovanja in izdajanja	53
5.2.6 Časovni okviri umeščanja zdravil v RS.....	54
6 SKLEP.....	56
7 LITERATURA	58

Kazalo preglednic

Preglednica I: Kombinacije zdravil z učinkovinami, uporabljene v kliničnih študijah.....	24
Preglednica II: Časovni zamik med registracijo zdravila pri FDA in registracijo zdravila pri EMA	30
Preglednica III: Podatki o zdravilih, ki smo jih dodali prek zapisnikov	31
Preglednica IV: Mediana in povprečna vrednost minimalnih in maksimalnih vrednosti ICER	34
Preglednica V: NDC za posamezno zdravilo	35
Preglednica VI: Mediana, povprečje, minimalna in maksimalna NDC zdravil	37
Preglednica VII: Ocena mesečnega stroška zdravljenja bolnika.....	38

Preglednica VIII: Mediana, povprečje, minimalna in maksimalna NDC zdravil na 28-dnevni cikel zdravljenja.....	42
Preglednica IX: Časovni okviri umeščanja zdravil v slovenski zdravstveni sistem v dnevih	44
Preglednica X: Časovni intervali umeščanja zdravil v RS	45
Preglednica XI: Časovni intervali v postopku razvrščanja (brez upoštevanja datuma poenotenja)	47
Preglednica XII: Časovni intervali v postopku razvrščanja (z upoštevanjem datuma poenotenja)	47

Kazalo slik

Slika 1: Shema izbire kliničnih študij in imunoonkoloških zdravil na podlagi metode obzorje zdravil	21
Slika 2: Način uporabe zdravil v kliničnih študijah v odstotkih (N=99).....	22
Slika 3: Število preverjanih indikacij za posamezno zdravilno učinkovino v kliničnih študijah	23
Slika 4: Število kliničnih študij za posamezno indikacijo v kliničnih študijah.....	29
Slika 5: Opredelitev posameznih zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen	31
Slika 6: Vrste farmakoekonomskih raziskav vključenih v zapisnike	32
Slika 7: Minimalne in maksimalne vrednosti ICER za posamezno zdravilo (mejna vrednost ICER za Slovenijo 25.000 €/QALYg).....	33
Slika 8: Ocena stroškovne učinkovitosti za posamezno zdravilo.....	34
Slika 9: Omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil- vezano na vse sklepe (tudi prerazvrščanje).....	43
Slika 10: Omejitve predpisovanja in izdajanja- vezano na zadnji sklep (zadnjo razvrstitev)	43
Slika 11: Časovni intervali umeščanja določenih zdravil.....	46

POVZETEK

Prihajajoča imunoterapija za zdravljenje raka vpliva na zdravstveni sistem na različne načine. Z vedno večjim številom bolnikov, ki bodo uporabljali ta zdravila, in vedno večjo konkurenco med proizvajalci se zdravstveni sistem ne bo zmožen spopadati s stroški za zdravljenje na enak način.

Namen naloge je proučiti prihajajoča imunoonkološka zdravila ter na osnovi metode obzorja novih zdravil določiti tiste, ki bi potencialno lahko vplivale na slovenski trg v naslednjih dveh letih. Poleg tega želimo ovrednotiti umeščanje že obstoječih imunoonkoloških zdravil na slovenskem trgu ter na ta način proučiti postopek razvrščanja na listo, ki je v pristojnosti Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Izdelovanja naloge smo se lotili s pregledom literature, pri čemer smo se poslužili dveh korakov metode obzorja novih zdravil: identifikacije in filtracije. Podatke smo črpali s spletne strani ameriškega Raziskovalnega onkološkega inštituta. Dodatno smo preko PubMed-a poiskali pregledne članke o imunoonkoloških zdravilih, objavljenih v letih 2015 in 2016. Za iskalni profil smo uporabili naslednje ključne besede: »immuno oncology«, »immuno-oncology«, »cancer immunotherapy«, »drug«, »medicine«. Pregledali smo tudi sezname vlog za centraliziran registracijski postopek Evropske agencije za zdravila. Pri vrednotenju razvrščanja zdravil na listo smo kot vir uporabili Centralno bazo zdravil in zapisnike Komisije za razvrščanje zdravil na listo. V prvem delu smo zajeli 281 imunoonkoloških zdravil, testiranih v vseh fazah kliničnih študij. Od tega je 52 zdravil vključenih v II.-III. in III. fazo kliničnih študij, in potencialno lahko vplivajo na slovenski zdravstveni sistem v prihodnjih dveh letih.

Z imunoonkološkimi zdravili se zdravi več kot 20 različnih tipov tumorjev, najpogostejša (66,7-%) je uporaba zdravil v kombinacijah z drugimi zdravili ali radioterapijo. Zdravila zaradi določenih regulatornih postopkov pričakovano najprej pridobijo dovoljenje za promet v ZDA, v države EU pa dotekajo z zamikom (mediana je 8,1 mesecev). V Sloveniji, članici EU, kjer registracija imunoonkoloških zdravil teče po centraliziranem postopku, je preskrbljenost z zdravili primerljiva z drugimi državami tega območja. Časovnega zamika registracije in razvrstitve zdravil na listo v RS ni mogoče predvideti, saj je od primera do primera različen. Zavisi tudi od interesa predlagatelja (npr. proizvajalca zdravila) za pridobitev dovoljenja za promet (mediana med registracijo pri EMA in vlogo za razvrstitev je 20,9 mesecev). Za registracijo ta interval znaša od 11 dni do 16,1 let, za razvrstitev pa od 8 dni do 2,4 leti. Razvrščanje zdravil v Republiki Sloveniji smo ocenjevali na podlagi vzorca

20 zdravil. V nam dostopnih zapisnikih Komisije za razvrščanje zdravil na listo, so bila vsa imunoonkološka zdravila razvrščena, najpogosteje na listo B*, vsakič s pogojem o dogovoru o primerni ceni zdravil. Za imunoonkološka zdravila obstajajo tudi določene omejitve predpisovanja in izdajanja. Pri predpisovanju smo za glavno omejitev prepoznali indikacijsko področje, pri izdajanju pa je bila glavna omejitev vezana na bolnišnice, ki lahko uporabljajo zdravilo. Ocena mesečnega zdravljenja z imunoonkološkimi zdravili v povprečju znaša 9.539,86 €.

Ključne besede: imunoterapija, imunoonkološka zdravila, obzorje novih zdravil, razvrščanje zdravil na listo, stroškovna učinkovitost

ABSTRACT

Interest of global pharmaceutical companies in the implementation of immuno-oncology medicines is on the upswing. Immunotherapy emerging in cancer treatments affects the health system in various ways. With an increasing number of patients using these medicines, the increase of competition between producers and the profitability of medicines, the healthcare system will not be able to cope with the cost of medicines the same way as it currently does.

The purpose of this research is to study the emerging substances in immuno-oncology that are currently in different stages of clinical development, and use a method of horizon scanning to determine those that may potentially influence Slovenian market in the next two years. In addition, we want to evaluate the placement of immuno-oncology substances that are already on Slovenian market in order to examine the procedure for reimbursement of these medicines which currently lies under the responsibility of the Health Insurance Institute of Slovenia. We began our research with a methodological literature review, where we used two steps of the horizon scanning: identification and filtration. Data was collected from the website of the American Cancer Research Institute. Additionally, we looked through PubMed for adequate articles on immuno-oncology substances published in 2015 and 2016. The following keywords were used for the search profile: ‘immuno-oncology’, ‘immuno-oncology’, ‘cancer immunotherapy’, ‘drug’, ‘medicine’. We also reviewed the list of applications for the centralized registration procedure at the European Medicines Agency. During the evaluation of the medicinal products reimbursement, the Central Drug Database and medicine reimbursement Commission’s evaluation forms were used as a source.

We collected 281 immuno-oncology substances tested in all phases of clinical trials from which 52 can potentially affect the Slovenian health system in the next two years (they are in phase II/III and III of clinical trials). More than 20 different types of cancers are treated with immuno-oncology substances, the most common (66.7 %) among them is the use of active substances in combination with other active substances or radiotherapy. The medicinal product is first approved by FDA and, due to certain regulatory procedures, the EU countries lag behind (the median is 8.1 months). In Slovenia, a member of EU, where the registration of immuno-oncology medicines undergoes a centralized procedure, the medicine supply compares with other countries in the area. The time laps for the registration and reimbursement of medicines in Slovenia can’t be predicted, as it varies from case to case. To a great extent it depends on the proposer’s (e.g. the launcher of the medicine)

interest for the acquisition of market authorization (median is 20.9 months). For registration, this interval ranges from 11 days to 16.1 years, and for reimbursement from 8 days to 2.4 years. The reimbursement of medicines was evaluated on the basis of a sample containing 20 medicines. In the available assessments of the Commission for the reimbursement of medicinal products all immuno-oncology medicines were classified, most often on the B* list, each time with an agreement on an appropriate price of medicines. There were also certain limitations detected in prescribing and dispensing of immuno-oncology medicines. As the main restriction in prescribing these medicines we identified the indication area, while with dispensing the competence of hospitals, which could use the medicines, represented the main restriction. The cost of monthly treatment with immuno-oncology medicines is estimated at 9,539.86 €.

Keywords: immunotherapy, immuno-oncology medicine, horizon scanning, reimbursement, cost effectiveness

SEZNAM OKRAJŠAV

AMNOG	Zakonodaja o reorganizaciji trga zdravil, nem. Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz Legislation
CAR	Himerni receptor antigena, angl. Chimeric antigen receptor
CBZ	Centralna baza zdravil
cHL	Klasična oblika Hodgkinovega limfoma, angl. Classical Hodgkin Lymphoma
CTLA-4	S citotoksičnimi limfociti T povezan antigen 4, angl. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DzP	dovoljenje za promet
EMA	Evropska agencija za zdravila, angl. European Medicines Agency
EU	Evropska unija
FDA	Ameriška vladna ustanova za nadzorovanje hrane in zdravil, angl. Food and Drug Administration
GM-CSF	Granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor, angl. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
ICER	Razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti ali mejno razmerje stroškovne učinkovitosti, angl. incremental cost-effectiveness ratio
IL-2	interlevkin-2
IVDC	izredna višja dovoljena cena
JAZMP	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
NDC	najvišja dovoljena cena zdravil
NF-κB	Transkripcijski faktor jedrni faktor – κ B, angl. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PD-1	Receptor programirane celične smrti 1, angl. Programmed cell death protein 1
PD-L1, PD-L2	Ligand 1 in ligand 2 za receptor programirane celične smrti 1, angl. Programmed death-ligand 1, Programmed death-ligand 2
RS	Republika Slovenija
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

1.1 Rak

1.1.1 Splošno o raku

Rak je splošno ime za obsežno skupino različnih bolezni, katerih glavna značilnost je nenadzorovana razrast spremenjenih, rakastih celic.(1)

Običajno celice človeškega telesa rastejo in se delijo, ko organizem to potrebuje. Odmrle celice se nadomeščajo z nediferenciranimi matičnimi celicami, ki se nato delijo in diferencirajo v celice določenih tkiv in organov. Včasih pa lahko zaradi različnih vzrokov pride do prekomerne delitve in kopičenja celic, kar povzroči nastanek tumorja. Poznamo benigne in maligne tumorje. Celice benignih tumorjev so visoko diferencirane, in so podobne zdravim celicam, le da imajo slednje omejeno sposobnost rasti. Ne metastazirajo, in če jih odstranimo z operacijo, se praviloma ne ponovijo. Maligna transformacija je lahko povzročena z ionizirajočim sevanjem (x- in γ -žarki), različnimi biološkimi (virusne ali bakterijske okužbe), kemičnimi (karcinogeni, ki so npr. prisotni v cigaretnem dimu) ali fizikalnimi (npr. nekatere vrste hrane, ki povečajo abrazijo v črevesju) agensi, lahko pa je tudi podedovana, saj za nastanek raka ni dovolj samo ena mutacija, temveč dve ali več, te pa so lahko zapisane že v podedovanem genomu. Celice zaradi napak ali sprememb v DNA ne odmirajo, izgubljajo kontaktno inhibicijo in se nekontrolirano razraščajo. Tumorske celice vraščajo v okolna tkiva in jih uničujejo. Pogosto prodrejo tudi v mezogovnice in žile, limfni in krvni obtok pa jih razneseta v oddaljene organe, kjer se tvorijo novi tumorji, t. i. zasevki ali metastaze. Celice malignih tumorjev so običajno slabo diferencirane, manj podobne zdravim celicam določenega tkiva. (2, 3)

1.1.2 Vrste raka

Pri osnovnem razvrščanju upoštevamo mesto oziroma organ, kjer se je rak pojavil, zato govorimo npr. o raku materničnega vratu, raku debelega črevesja, kostnem raku, ipd.

Natančnejšo vrsto pa določimo z mikroskopskim pregledom rakastega tkiva. Pri tem ločimo štiri široke kategorije raka:

- **Karcinomi:** so maligni tumorji, ki zrastejo iz epitelnih celic, ki gradijo večino telesnih organov. V to skupino uvrščamo okoli 80% primerov raka.
- **Sarkomi:** so maligni tumorji, ki zrastejo iz celic opornih tkiv in se pojavljajo zlasti v vezivu, maščevju, kosteh in hrustancu.

- **Levkemije:** so rakaste bolezni krvi in krvotvornih organov.
- **Limfomi in mielomi:** so rakaste bolezni ki se začnejo v celicah imunskega sistema.
- **Raka možganov in hrbtenjače:** sta vrsti raka znani kot rak centralnega živčnega sistema. (3, 4)

1.1.3 Epidemiologija rakavih obolenj v Sloveniji

Prevalenca pomeni število vseh bolnikov z rakom v Sloveniji, ki so bili živi na zadnji dan v letu, ne glede na to, kdaj so zboleli. V obdobju 2010-2014 je bila povprečna prevalenca med moškimi 49.052, med ženskami 58.947, za oba spola pa 107.999 oseb.

Incidenca pomeni absolutno število vseh novih primerov raka v Sloveniji v enem letu. V obdobju 2010-2014 je bila povprečna incidenca raka med moškimi 7387, med ženskami 6175, za oba spola pa 13561 oseb. Incidenca iz leta v leto pri obeh spolih narašča. Eni izmed možnih vzrokov za to so lahko naprednejši načini odkrivanja raka. V Sloveniji k hitremu odkrivanju pripomorejo tudi presejalni programi: Svit (državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki), Dora (državni presejalni program za raka dojke) in Zora (državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu).

Umrljivost pomeni število smrti zaradi raka v Sloveniji v enem letu. V obdobju 2010-2014 je bila povprečna umrljivost med moškimi 3299, med ženskami 2612, za oba spola pa 5911 oseb. Tudi umrljivost iz leta v leto narašča, vendar manj izrazito kot incidenca. Razlog za to tiči v čedalje učinkovitejšem zdravljenju rakavih obolenj in ostalih pristopih dviganja kvalitete življenja onkoloških bolnikov. (5)

1.2 Pristopi zdravljenja rakavih obolenj

Rakave celice lahko metastazirajo, zato je pomembno, da bolezen čim prej odkrijemo in se z njo kar se da hitro in učinkovito spopademo. Trenutno razpoložljivo zdravljenje vključuje metode, ki so delno učinkovite. Te so: obsevanje, kemoterapija in kirurško odstranjevanje tumorjev iz prizadetih organov (to mogoče le v zgodnjih fazah bolezni, ko rak še ni metastaziral). Problem omenjenih metod, uporabljenih kot monoterapija ali v kombinacijah, je tudi ta, da niso selektivne, saj ne razlikujejo dobro med normalnimi in rakavimi celicami, kar je zlasti problem pri starejših pacientih s številnimi komorbidnostmi. Kemoterapija in obsevanje pa povzročata tudi imunosupresijo. Strategija, ki bi povsem uspešno zdravila to smrtonosno bolezen, do danes še ni znana. Trenutno pa se znanstveniki zagotovo največ

ukvarjajo z izkoriščanjem potenciala imunskega sistema v boju proti raku in odkrivanjem bioloških zdravil za njegovo zdravljenje, čemur z eno besedo pravimo »imunoterapija«.

1.2.1 Imunoterapija

Imunoterapija je v primerjavi z drugimi konvencionalnimi oblikami zdravljenja na prvi pogled manj toksična. Prvi koncepti aktivacije imunskega sistema sicer segajo v sredino 19. stoletja, z znanstvenimi in metodološkimi inovacijami ter odkrivanjem potencialnih tarč in delovanja imunskega sistema, velik korak pa je bil narejen v letu 2011, ko je z regulatorno odobritvijo stikalno-modulatornega protitelesa ipilimumaba za zdravljenje metastatskega melanoma, imunoterapija raka doživela ponovni preporod. (6, 7)

Monoklonska protitelesa

Eden od načinov, kako telo napade telesu tuje snovi, je proizvodnja protiteles. Protitelo je protein, ki se veže na specifično spojino, imenovano antigen. Protitelesa krožijo po telesu, dokler ne najdejo antigena in se nanj vežejo. Ko so enkrat povezana, omogočijo drugim delom imunskega sistema, da antigen uničijo. Raziskovalci lahko načrtujejo protitelesa, ki so usmerjena na točno določen antigen, kot so npr. antigeni, prisotni večinoma na rakavih celicah. Ta protitelesa so lahko poliklonska ali monoklonska; slednja se večinoma uporabljajo v terapiji. Gola (alemtuzumab, trastazumab) ter z radioterapevtiki (npr. z Y^{90} označen ibritumomab tiuksetan) in s kemoterapevtiki (brentuksimab vedotin, adotrastuzumab emtansin) konjugirana monoklonska protitelesa so postala že uveljavljena terapija za mnoge vrste raka. Raziskovalci se zdaj osredotočajo predvsem na ciljanje razlik med normalnimi in rakavimi celicami ter izdelujejo protitelesa, ki bi bila še varnejša in učinkovitejša. (8) Med novejšimi oblikami protiteles poznamo t.i. bispecifična monoklonska protitelesa, ki povezujejo limfocite T in rakave celice. Primer je blinatumomab, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst akutne limfoblastne levkemije. En del blinatumomaba se veže na CD19⁺ beljakovino, ki se nahaja na rakavih levkocitih in limfocitih. Drugi del se veže na CD3, beljakovino, ki se nahaja na limfocitih T, ki so citotoksični. Protitelo poveže obe celici in povzroči propad rakavih limfocitov B. (7, 8)

Zaviralci nadzornih stikal

Imunski odziv poteka v več korakih in vsak izmed njih je uravnavan s stimulativnimi in zaviralnimi signali. Za uravnavanje imunskega odziva bi tako lahko uporabljali agoniste stimulativnih signalov ali pa antagonist zaviralnih signalov. Ker pa so zaviralni receptorji in ligandi v tumorskem mikrookolju običajno bolj izraženi, se prav ti zaviralni receptorji oz. ligandi, ki jih imenujemo tudi imunska stikala, lahko uporabljajo kot imunoterapevtske

tarče. Ne gre za neposredno ciljanje tumorskih celic, ampak za delovanje prek receptorjev na limfocitih T ali na antigen predstavitvenih celicah z namenom, da se poveča endogena protitumorna aktivnost. Blokira se lahko različna imunska stikala, možna je tudi kombinacija zdravil, ki povečajo protitumorno delovanje na več nivojih hkrati. V tumorskem mikrookolju so bolj izražene imunosupresivne molekule, kot sta površinska receptorja CTLA-4 in PD-1. Naloga teh stikal je zavora aktivacije limfocitov T. Po učinkovitem zaviranju imunskih stikal se citotoksični limfociti T aktivirajo in uničujejo tumorske celice. Med ligandi za omenjena stikala sta pogosto prisotna PD-L1 in PD-L2, in tudi zanju so že na voljo učinkovine v različnih fazah raziskav (npr. permolizumab, atezolizumab, durvalumab). Primera zaviralcev nadzornih stikal, ki delujejo na več različnih tarč, sta nivolumab, ki cilja PD-1, in ipilimumab, ki cilja CTLA-4. Pri zdravljenju melanoma se je ta kombiniran pristop izkazal za učinkovitejšega, vendar pa se je povečalo tudi število neželenih učinkov. (7, 8, 9)

Tumorska cepiva

Raziskovalci poskušajo razviti učinkovito cepivo za preprečevanje in zdravljenje raka že desetletja. Z leti so se njihovi poskusi pri izdelavi tumorskih cepiv izboljšali. Npr. cepiva se sedaj pogosto uporabljajo skupaj z drugimi snovmi (t.i. adjuvansi), ki pomagajo okrepiti imunski odziv telesa, in posledično lahko cepivo deluje učinkoviteje. (8)

Vrste tumorskih cepiv:

- **Cepiva tumorskih celic:** Ta cepiva so narejena iz rakavih celic, ki so jih med operacijo izolirali iz pacienta. Celice so v laboratoriju inaktivirane in spremenjene tako, da jih imunski sistem lažje napade. Vbrizgajo jih v telo pacienta, njegov imunski sistem pa potem te celice in njim podobne uniči. Večina cepiv iz tumorskih celic je »avtolognih« kar pomeni, da je cepivo izdelano iz tumorskih celic osebe, ki jo zdravimo. Druga cepiva so »alogen«, kar pomeni, da celice za cepiva pridobimo iz tumorja drugega pacienta, kot ga dejansko zdravimo. Primer: OncoVAX® , namenjen za zdravljenje raka črevesja.
- **Antigenska cepiva:** Ta cepiva okrepijo imunski sistem z enim samim antigenom (ali nekaj njih), namesto celih tumorskih celic. Antigeni so največkrat beljakovine ali peptidi. Antigenska cepiva so lahko specifična za določeno vrsto raka, ne pa tudi za pacienta, pri katerem so uporabljena. Podvrsta antigenih cepiv so t.i. vektorska cepiva, ki uporabljajo posebne dostavne sisteme (modificirane viruse, bakterije ipd.), s čimer se poveča njihova učinkovitost. Prednosti vektorjev so, da lahko dostavijo več rakavih antigenov naenkrat, kar lahko ojača imunski odziv.

- **Cepiva dendritičnih celic:** Od vseh navedenih cepiv je bila prav ta vrsta cepiva pri zdravljenju raka najuspešnejša. Primer cepiva je Sipuleucel-T, ki je bil registriran kot prva avtologna celična imunoterapija, namenjena zdravljenju asimptomatskega ali minimalno simptomatskega metastaznega ter kastratno rezistentnega raka prostate. Na zahtevo imetnika dovoljenja za promet (DzP) je bilo zdravilo Provenge® (Sipuleucel-T) 6.5. 2015 DzP odvzeto. Fenotipsko in funkcijsko razlikujemo več tipov dendritičnih celic, ki tvorijo različne citokine in s tem povzročijo polarizacijo celic T pomagalk v bodisi celice T pomagalk tipa 1 ali celice T pomagalk tipa 2, kar imenujemo »signal 3«. Signal 3 torej vodi razvoj tipa-1 ali tipa-2 imunosti ter bistveno vpliva na različno udeležbo posameznih efektorskih mehanizmov in različno sposobnost zavrnitve raka. Številne *in vitro* in *in vivo* raziskave so pokazale sposobnost dendritičnih celic, da sprožijo tumor-specifični T celični imunski odziv. Cepljenje z dendritičnimi celicami, ki jih predhodno obdelamo s tumorskimi peptidi ali tumorskim lizatom, je pokazalo klinično učinkovitost indukcije tumor-specifične terapije pri številnih malignih obolenjih. Pomembno pa je dejstvo, da na uspešnost te vrste cepiv vplivajo številni dejavniki kot so: priprava dendritičnih celic, izbira tumorskih antigenov za obdelavo dendritičnih celic, način dostave tumorskega antigena dendritičnim celicam in način dostave dendritičnim celicam. (8, 10, 11)

Onkolitični virusi

To so virusi, ki jih lahko v laboratoriju spremenijo tako, da okužijo in ubijajo predvsem rakave celice. Primer je talimogene laherparepvec - onkolitični virus, ki je prilagojen tako, da proizvaja GM-CSF, protein, ki krepi imunski odziv. Ta virus se lahko uporablja za zdravljenje melanoma kože ali okuženih bezgavk, ki jih ne morejo odstraniti z operacijo. (7, 8)

Drugi načini za povečanje imunskega sistema

Gre za kompleksne tipe zdravljenja, ki se zaenkrat izvajajo zgolj v obliki kliničnih testiranj v večjih zdravstvenih centrih. To so:

- **CAR limfocitna-T terapija:** Gre za perspektiven način delovanja limfocitov T proti raku. Limfocite T se odstrani iz pacientove krvi in gensko spremeni v laboratoriju, da na svoji površini pridobijo posebne receptorje za antigen, imenovane »himerni antigen receptorji«. Ti receptorji se vežejo na proteine na površini rakavih celic. Limfocite T se nato pomnoži v laboratoriju in injicira v pacienta. Celice krožijo po krvnem obtoku in prožijo imunski odziv proti rakavim celicam. Ta tehnika je

pokazala zelo vzpodbudne rezultate v prvih kliničnih preskušanjih proti nekaterim napredovalim vrstam levkemij in limfomov. Nekateri pacienti so se dan po prejemu tega zdravila odzvali z resnimi neželenimi učinki, npr. povišano telesno temperaturo in nizkim krvnim tlakom, zato znanstveniki težijo k izboljšanju te metode.

- **Tumor-infiltrirajoči limfociti in IL-2:** Raziskovalci so znotraj tumorjev odkrili imunske celice, ki so jih poimenovali tumor-infiltrirajoči limfociti. Te limfocite T odstranimo iz tumorskega vzorca in pomnožimo v laboratoriju, z dodajanjem IL-2. Ko jih injiciramo nazaj v pacienta, se lahko te celice aktivno borijo proti raku. Zdravljenje s tumor-infiltrirajočimi limfociti se preizkuša na pacientih z melanomom, rakom ledvic, jajčnikov in drugih. (7, 8, 12)

1.3 Vrednotenje imunoonkoloških zdravil za namen njihovega umeščanja

Manjša podjetja z biološkimi zdravili običajno v zgodnjih fazah raziskav odložijo razmišljanje o snovanju cene in povračilu stroškov za zdravilo, dokler produkt ni na trgu, ali pa preložijo odgovornost za omenjeno na tržnega partnerja. Včasih jim pri vračilu stroškov spodleti, kar jih lahko stane obstoja na trgu. Zato je pomembno, da proizvajalci že v zgodnjih fazah razvoja namenijo velik razmislek za snovanje učinkovitih, varnih, profitabilnih farmacevtskih produktov, kjer povračilo stroškov ne bo vprašljivo. Najbolj celovit pristop za obravnavanje stroškovne učinkovitosti, klinične in ekonomske vrednosti, povezane s produktom, je postopek Ocenjevanja zdravstvene tehnologije (angl. Health Technology Assessment, okr. HTA). (13) Ocenjevanje zdravstvene tehnologije je postopek, ki ocenjuje zdravstvenih tehnologij na področju preprečevanja bolezni. Poleg obsega in časovnega okvira sprejemanja novih imunoonkoloških zdravil ter povračila stroškov zanje, je pomemben aspekt sistema zgodnjega opozarjanja o prihajajočih novih zdravilih tudi predvidevanje, kako bo zdravljenje spremenilo obstoječe smernice zdravljenja. Snovalcem zagotavlja objektivne informacije, na podlagi katerih lahko pripravijo zdravstvene strategije, ki so varne, uspešne, usmerjene v bolnika in stroškovno učinkovite. Ocenjevanje mora biti pregledno, nepristransko, strogo in sistematično, vedno mora tudi izhajati iz raziskovalnega dela in znanstvenih metod. (14) Ena izmed raziskav ocenjevanja zdravstvenih tehnologij je tudi obzorje novih zdravil (angl. Horizon Scanning).

1.3.1 Pojem »obzorje novih zdravil«

Zdravstveni sistemi razvitejših držav so zaradi naraščajočega števila novih zdravil izpostavljeni določenim izzivom, ne samo v smislu finančnega bremena, vezanega nanje,

temveč tudi z vprašanji, vezanimi na ravnanje s temi zdravili, povračilom stroškov za zdravila, kadrovskih potrebah, spremembah v protokolih zdravljenja ali etičnimi in družbenimi problemi. Pri sprejemanju odločitev moramo naenkrat upoštevati več dejavnikov. Da bi bilo odločanje lažje, je skupina držav uvedla sistematični način identifikacije novih, prihajajočih zdravstvenih tehnologij, ki imajo potencial, da ustvarijo pomemben vpliv na zdravje in zdravstveni sistem. V angleščini ta sistem nosi več imen (»Early Warning« ali »Alert« sistem), najbolj prepoznano pa je pod imenom »Horizon Scanning«, v slovenščini pa smo ga poimenovali obzorje novih zdravil. Sistemi obzorja novih zdravil so si podobni v tem, da gredo skozi enake procese, v ostalem pa se razlikujejo. Največja razlika se kaže v izbiri ciljne publike, ki ji je raziskava namenjena, saj se po navadi različne interesne skupine zavzemajo za različna zdravila in tehnologije. Razlike v raziskavi pa nastopijo tudi pri upoštevanju mnenj različnih strokovnjakov ter izbiri posrednih in neposrednih kazalnikov, na podlagi katerih je potem izvedena identifikacija in izbira zdravila ali zdravstvene tehnologije. Cilj obzorja novih zdravil je oceniti in predvideti vpliv nove tehnologije na zdravje, stroške, družbo in zdravstveni sistem. (15, 17)

1.3.2 Komponente metode obzorja novih zdravil

Princip obzorja novih zdravil je sestavljen iz zaporedja petih zaporednih procesov: identifikacije in filtriranja informacij, prioritizacije, zgodnjega ocenjevanja, širjenja in implementacije informacij ter opazovanja.

Identifikacija in filtriranje informacij

Identifikacija je proces odkrivanja novih, nastajajočih zdravil, ki bi lahko imela pomemben vpliv na bolnika in zdravstveni sistem v prihajajočih letih. Izziv se pojavi, ko je potrebno iz obsežnejše zbirke podatkov o zdravilih razbrati najbolj ključne informacije. Veliko je namreč zdravil, ki se v zgodnjih fazah kliničnih študij pojavijo na obzorju, vendar niso nikoli registrirana. Identifikacijo lahko razumemo tudi kot prvi korak vrednotenja in posledičnega filtriranja informacij pred prioritizacijo. Najbolj učinkovito je, če so naši informacijski viri neposredno vezani na področje, kjer vršimo identifikacijo. Tudi viri se po kvaliteti informacij, ki nam jih nudijo, med seboj razlikujejo. Najpogosteje jih delimo na primarne, sekundarne in terciarne vire. Primarni viri vsebujejo informacije o razvijalcih ali proizvajalcih zdravil, kot so npr. patenti ali licenčne prijave Ameriška vladna ustanova za nadzorovanje hrane in zdravil (angl. krat. FDA). Iz sekundarnih virov razberemo namige glede medicinskega, finančnega in družbenega aspekta zdravila. To so po navadi povzetki raznih konferenc, časopisi, ter tudi skupine znanstvenikov ali interesne skupine pacientov.

Terciarni viri vsebujejo informacije drugih organizacij, ki so tudi vključene v identifikacijo novih zdravil. To so običajno drugi pregledi obzorja novih zdravil. Medtem ko primarni viri nudijo najzgodnejše in splošnejše informacije, nam terciarni viri, sicer kasneje, podajajo natančnejše informacije. (15, 17)

Prioritizacija

Določanje prednostnih zdravil pri omenjeni metodi je postopek odločanja o zdravilih, ki so primerna za nadaljnje investicije. Ciljna skupina in podatki, ki so na voljo o posameznih zdravilih, so glavni kriteriji za prioritizacijo, Končni izbor se bodisi prenese na strokovnjake bodisi je sklenjen na podlagi dogovora znotraj izvajalcev obzorja novih zdravil. Ker bi lahko pri tem procesu prihajalo do subjektivnosti, so izdelani natančni kriteriji, ki zagotavljajo objektivnost odločanja. Najpogosteje uporabljeni kriteriji za izbiranje so: stroški, prednosti in slabosti za zdravje, organizacijska vprašanja, stopnja prodornosti zdravila, etična, pravna in socialna vprašanja, število bolnikov, inovativnost, stroškovna učinkovitost, stopnja boleznin in ustreznost za nacionalni program zdravljenja. (15, 17)

Zgodnje ocenjevanje

Cilj zgodnjega ocenjevanja je predstaviti informacije o pričakovanem učinku na zdravstveni sistem in zdravstvene storitve. Izziv predstavlja pomanjkanje dokazov o varnosti in učinkovitosti, zdravila in zdravstvene tehnologije, ki so še v fazi razvoja (se spreminja njihova namembnost) in organizacijski, politični in družbeni problemi, ki niso nujno povezani z zdravstvom. Glede na omenjene težave, moramo biti pozorni, da so informacije pravočasne, vendar dovolj natančne. Parametri, s katerimi lahko kvantificiramo vpliv zdravila v tej fazi so njegova učinkovitost v primerjavi z uveljavljeno terapijo, stroški v daljšem časovnem obdobju in primernost zdravila za pacienta glede na skupino pacientov. Zapisi zgodnjega ocenjevanja se lahko razlikujejo v obliki in slogu. Slednji je odvisen predvsem od strokovnjakov, ki ga izdelajo. Če gre za specialiste klinične stroke, bodo zapisi zelo natančni, klinično orientirani, in bodo zahtevali nekaj medicinskega predznanja. Če pa jih bodo pisali strokovnjaki za obzorje novih zdravil, bodo bolj jedrnata in primerna tudi za ljudi, ki niso iz medicinske stroke. (15, 17)

Širjenje in implementacija informacij

Vpliv obzorja novih zdravil je določen z doseganjem ciljne publike in odločevalcev, ki vplivajo na regulativo ali uvajanje relevantnih zdravil ali tehnologij. Upoštevati je potrebno, da so predčasna obvestila v zvezi z novim zdravilom lahko včasih poslovno občutljiva in zato sprva zahtevajo širjenje zgolj v omejenem krogu, njihov namen pa je osveščanje o

razvoju nove tehnologije in povečanje prizadevanja za nadaljnje raziskave. Pogosto pa samo objavljanje izsledkov prek obzorja novih zdravil ni dovolj tesne povezave z zdravstvenim sistemom in poznavanje njegove strukture je pogoj za učinkovito širjenje in implementacijo tehnologije. Zato so v nekaterih državah že izdelali mrežo strokovnjakov iz zdravstvenega sektorja, ki jih prek elektronske pošte redno obveščajo o aktualnih ugotovitvah. (15, 17)

Spremljanje ocenjene tehnologije

Spremljanje ocenjene tehnologije in osveževanje poročil z novimi informacijami je zadnja komponenta cikla obzorja novih zdravil. Lahko bi ga umestili tudi pod točko zgodnjega ocenjevanja, saj gre za proces ponovnega ocenjevanja zdravila ali tehnologije, po tem, ko se je ta dovolj spremenila in je o tem na voljo dovolj zanesljivih podatkov. Potrebno je torej ujeti pravi časovni interval, ko je ponovno ocenjevanje tehnologije smiselno. (15, 17)

1.4 Regulatorni in razvrstitveni postopki zdravil

Ključna dogodka za vstop novega zdravila v zdravstveni sistem in njegovo dostopnost bolnikom sta registracija zdravila (pridobitev DzP) in razvrstitev zdravila na listo, torej opredelitev financiranja zdravila.

1.4.1 Registracija zdravil

Zdravila morajo v skladu z evropsko zakonodajo pred prihodom na trg pridobiti DzP. Pridobitev DzP lahko poteka po postopku z medsebojnim priznavanjem, nacionalnem, decentraliziranem ali centraliziranem postopku. Postopek registracije se začne z vlogo predlagatelja, ki je lahko fizična ali pravna oseba, ki je vključena v Evropski gospodarski prostor. DzP se izda za obdobje petih let, če v Zakonu o zdravilih ni predpisano drugače. (18, 19)

Nacionalni postopek

Nacionalni postopek je postopek za pridobitev DzP s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek. Za zdravila bodo pridobila DzP le v RS (18, 19)

Postopek z medsebojnim priznavanjem

Postopek z medsebojnim priznavanjem je postopek za pridobitev DzP, ki se po odobritvi v referenčni državi članici začne v zadevnih državah članicah EU, in je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem ali decentraliziranem postopku izdaje DzP z zdravilom in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU, kakor to določata Direktiva 2001/83/ES in Direktiva 2001/82/ES. (18, 19)

Decentralizirani postopek

Decentralizirani postopek je postopek za pridobitev DzP z zdravilom, ki se začne hkrati v referenčni in v zadevnih državah članicah EU. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila DzP z zdravilom v EU ter tista, ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU, kakor to določa Direktiva 2001/83/ES z vsemi spremembami. (18, 19)

Centralizirani postopek

Centralizirani postopek je postopek pridobitve DzP z zdravilom v EU, kakor ga določa Uredba 726/2004/ES z vsemi spremembami. V skladu s to uredbo mora registracija za imunoonkološka zdravila potekati izključno po centraliziranem postopku, saj gre za visokotehnoška biološka zdravila za humano uporabo, ki večinoma vsebujejo popolnoma novo zdravilno učinkovino za zdravljenje raka. Registracija po centraliziranem postopku je prav tako zahtevana za biološka zdravila za zdravljenje sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, nevrodegenerativnih bolezni, sladkorne bolezni in »zdravila sirote«, ki so namenjena za zdravljenje redkih bolezni. S tem se ohranja visoka raven znanstvenega vrednotenja teh zdravil v preko Evropske agencije za zdravila (angl. krat. EMA) in posledično ohranja zaupanje bolnikov in zdravstvenih delavcev v ustreznost zdravil, ki dobijo zeleno luč za vstop na trg. DzP z zdravilom izda Evropska komisija in velja v vseh državah članicah EU. Obvestilo o DzP se objavi v Uradnem listu EU Postopek za izdajo DzP z zdravilom se začne z vlogo predlagatelja (t.j. proizvajalca zdravila ali drugega poslovnega subjekta, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo), s sedežem v EU. Ta je tudi odgovoren za ustreznost in verodostojnost predloženih podatkov. (18, 19)

1.4.2 Določanje cene zdravil

Najvišja dovoljena cena (NDC) in izredna višja dovoljena cena zdravil (IVDC)

NDC zdravila je cena, ki je določena na podlagi Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, in se lahko uporablja v prometu na debelo. Tudi IVDC zdravila je določena s tem pravilnikom. Gre za ceno, ki se lahko uporablja v prometu na debelo ter presega NDC zdravila. Dodeli se lahko za obdobje največ enega leta. NDC se oblikujejo na podlagi cen v primerjalnih državah. V RS za referenčne cene zdravil uporabljamo cene zdravil v Avstriji, Franciji in Nemčiji. NDC. Oblikuje se v okviru postopka, ki ga vodi JAZMP in ga opredeljuje Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. Predstavlja izhodiščno ceno, ki se v nadaljevanju preoblikuje v nižjo t.i. dogovorjeno ceno, ki jo krije plačnik iz sredstev obveznega in prostovoljnega zdravstvenega zavarovanja. (23).

1.4.3 Razvrščanje zdravil na listo

Je postopek s katerim zdravilo umestimo v sistem financiranja. Zdravila, ki se predpisujejo na recept namreč razvrščamo v skupino tistih, ki jih bo sistem zdravstvenega zavarovanja plačeval in katera ne. ZZZS razvršča tako zdravila za bolnišnično rabo, kot tista, ki se predpisujejo na recept. (20)

Razvrščanje zdravil, ki se predpisujejo na recept

Zdravila, ki se predpisujejo na recept, ZZZS razvršča na pozitivno ali vmesno listo. Zdravila, ki jih zdravstveni sistem ne krije in so v celoti samoplačniška, pa se imenujejo »nerazvrščena zdravila«. Ta se lahko predpisujejo na beli (samoplačniški) recept. Zdravila, ki so razvrščena na pozitivno listo, obvezno zdravstveno zavarovanje večinoma krije do 70 % deleža (pozitivna lista-P70), zdravila, ki so razvrščena na vmesno listo (vmesna lista- V), pa do 10 % deleža. Razliko do polne cene krije dopolnilno zdravstveno zavarovanje oz. zavarovana oseba, če nima sklenjenega dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Nekatera zdravila so lahko razvrščena na pozitivno listo, ki jih obvezno zdravstveno zavarovanje krije v celoti (pozitivna lista- P100). To so npr. zdravila za zdravljenje in rehabilitacijo malignih bolezni, mišičnih in živčno-mišičnih bolezni, epilepsije, hemofilije, duševnih bolezni, razvitih oblik sladkorne bolezni, multiple skleroze in psoriaze, infekcije HIV ter druge. Zdravila na pozitivni in vmesni listi imajo v celoti kriti tudi otroci, učenci, dijaki, vajenci, študentje in otroci z motnjami v telesnem in duševnem razvoju. (21)

Razvrščanje bolnišničnih zdravil

ZZZS razvršča tudi bolnišnična zdravila. Poseben status ima nabor dragih bolnišničnih zdravil. Na seznam B so tako razvrščena bolnišnična zdravila, če njihova cena v priporočenem odmerku presega vrednost 5000 EUR na osebo v enem letu. Ampulirana in nekatera druga zdravila, ki se uporabljajo izključno ambulantno, na seznam A. Namen obeh seznamov je predvsem nadzor nad stroški dražjih zdravil oz. boljši pregled nad porabo zdravil. (22)

Komisija za razvrščanje zdravil na listo

Razvrščanje vrši Komisija za razvrščanje zdravil na listo skupaj z dodatnimi mnenji strokovnih združenj, klinik ali posameznih strokovnjakov s področja medicine, farmacije ali drugih področij. Komisija je strokovno in neodvisno telo, ki ga sestavljajo strokovnjaki s področja medicine in farmacije, z znanji s področja klinične farmakologije, ter drugi strokovnjaki s sistemskimi znanji s področja zdravil. Člani komisije delo opravljajo v skladu z etičnimi pravili stroke in veljavnimi predpisi. Člane komisije imenuje upravni odbor ZZZS

za obdobje štirih let. Razvrščanje zdravil poteka skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo. Ta posebej opredeljuje osem meril, s pomočjo katerih se zdravila ovrednotijo. To so: pomen zdravila z vidika javnega zdravja, prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva, terapevtski pomen zdravila, relativna terapevtska vrednost zdravila, ocena farmakoeconomiških podatkov za zdravilo, ocena etičnih vidikov, prioritete programov zdravstvenega varstva ter podatki in ocene iz referenčnih virov.

Omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil

ZZZS lahko za posamezno zdravilo v okviru postopkov razvrščanja omeji njegovo predpisovanje ali izdajanje. V praksi to pomeni, da lahko pooblaščen zdravnik zdravilo predpiše le v okviru omejitve predpisovanja, izven teh pa le ko enakovredno zdravljenje z drugim zdravilom, ki nima določene omejitve predpisovanja, iz zdravstvenih razlogov ni mogoče. Zdravilo z omejitvijo predpisovanja ali izdajanja se označi z zvezdico ob oznaki liste zdravil (npr. P100*). (20)

1.5 Izzivi pri umeščanju imunoonkoloških zdravil

Incidenca raka v Sloveniji in svetu iz leta v leto narašča, tako kot narašča tudi interes globalnih farmacevtskih podjetij za implementacijo onkoloških zdravil. Prihajajoča imunoterapija za zdravljenje raka vpliva na zdravstveni sistem na različne načine. Imunoonkološka zdravila, ki prihajajo na trg, so draga. Njihova cena ni neposredno povezana z incidenco določene vrste raka, torej, da bi bila zdravila za redkejšje oblike raka dražja kot za druge rake. Bolj izrazita je razlika v razmerju med incidenco raka in ceno bioloških zdravil v primerjavi z razmerjem med incidenco raka in ceno malih molekul. Z vedno večjim številom bolnikov, ki bodo uporabljali imunoonkološka zdravila, vedno večjo konkurenco med proizvajalci in profitabilnostjo zdravil (bruto marža bioloških zdravil je po navadi 80-90% od prodaje), se zdravstveni sistem ne bo zmožen spopadati s stroški za zdravila na enak način. Naraščajo tako izdatki za konvencionalno terapijo raka (male molekule), kot tudi za ciljano terapijo (biološka zdravila); slednji v večji meri kot prvi. Prvi zdravstveni izidi z obstoječimi tovrstnimi zdravili kažejo na boljšo, in v nekaterih primerih učinkovitejšo zdravstveno oskrbo, vendar s sabo prinašajo tudi višje stroške in spremenjen način zdravstvene obravnave pacientov.

Izzivi, ki se kažejo pri umeščanju imunoonkoloških zdravil so še:

- pričakovano povečanje imunoonkoloških zdravil v kombinaciji z drugimi, lahko tudi imunoonkološkimi, zdravili. Ta pristop je zelo obetaven, saj ponuja širši spekter indikacij za zdravljenje s tovrstnimi zdravili. Več kot bo odobrenih kombinacij

zdravljenja, večji bodo izdatki, to pa bo postalo nevzdržno za obstoječi zdravstveni sistem;

- nesorazmerna delitev stroškov: pacienti s pozitivnimi biomarkerji predstavljajo manjši delež obolelih za rakom, vendar jim bodo namenjeni veliko večji izdatki kot ostalim;
- tovrstna terapija podaljšuje življenjsko dobo, zato naraščajo tudi izdatki za podporno zdravljenje;
- pomanjkanje ekonomskih virov in primanjkljaj sredstev zdravstvenega proračuna;
- pojav stroškovno učinkovitih cenejših generičnih kopij in biološko podobnih zdravil.

(13)

2 NAMEN DELA

Namen naloge je proučiti prihajajoča imunoonkološka zdravila, ki so v različnih fazah kliničnega razvoja, ter iz njih z metodo obzorja novih zdravil določiti tista zdravila, ki bodo potencialno vstopila na slovenski trg v naslednjih dveh letih. Poleg tega je namen ovrednotiti umeščanje že obstoječih imunoonkoloških zdravil na slovenskem trgu, ter na ta način proučiti postopek razvrščanja na listo in umeščanja teh zdravil, ki je v pristojnosti ZZZS.

3 METODE DELA

3.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil

3.1.1 Iskalni profil

Informacije o imunoonkoloških zdravilih smo pridobili z literaturnim pregledom. Podatke smo v črpali s spletne strani ameriškega Raziskovalnega onkološkega inštituta (angl. Cancer Research Institute). Zajem podatkov smo izvedli v oktobru 2016. Iskali smo pod zavihkom »Cancer Immunotherapy«, »Impacting all cancers«. Tu so objavljeni statistični podatki o posameznih vrstah raka (incidenca, prevalenca, smrtnost) obstoječih standardnih možnostih zdravljenja in pa tudi podatki o obstoječi in morebitni prihajajoči imunoterapiji za posamezne skupine rakavih bolnikov, ki so jih pregledali in potrdili strokovnjaki za zdravljenje z imunoonkološkimi zdravili. Dodatno smo podatke črpali še s podatkovne zbirke PubMed, in sicer smo poiskali pregledne članke o imunoonkoloških zdravilih, ki so bili objavljeni v letu 2015 in 2016. Za iskalni profil smo uporabili naslednje ključne besede: »immuno oncology«, »immuno-oncology«, »cancer immunotherapy«, »drug«, »medicine«. Pregledali smo tudi sezname vlog za centraliziran registracijski postopek, ki so v postopku ocenjevanja EMA, natančneje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (angl. okr. CHMP), in sicer za obdobje treh let nazaj (januar, 2013 - oktober, 2016). (26)

3.1.2 Izbor podatkov

Na osnovi zbranih podatkov smo oblikovali lastno podatkovno bazo. Za namen naše raziskave smo s strani ameriškega Raziskovalnega onkološkega inštituta pridobili podatke o morebitnem obstoječem imenu spojine, njenem tržnem imenu (imenu zdravila), razvijalcu zdravila (ali imetniku DzP z zdravilom) in specifičnem področju rakave novotvorbe, ki mu je imunoterapija namenjena. Ob teh podatkih so bili vselej navedeni tudi podatki o fazi in oznaki klinične študije, ki je za snovalce CRI predstavljala vir vseh teh podatkov. Oznaka nam je kasneje pomagala pri iskanju podatkov po strani ClinicalTrials.gov. To je spletna baza, ki vsebuje rezultate in registracijske podatke o javno in zasebno podprtih kliničnih študijah na ljudeh, ki se izvajajo po celem svetu. V tej bazi smo preko oznake klinične študije poiskali podatke o tem, ali je bilo v teh študijah zdravilo testirano samo, kot monoterapija, ali pa v kombinacijah z drugimi zdravili. Informacije o ATC klasifikaciji učinkovin iz naše baze pa smo poiskali v ATC/DDD Index-u 2016, ki se nahaja na spletni strani WHO centra, ki sodeluje pri statistični metodologiji zdravil. (27)

Za zdravila, ki so že bila registrirana tako pri FDA kot tudi pri EMA, in so bila v fazi razširitve DzP za novo indikacijo na imunonkološkem področju, smo pridobili podatke o registraciji pri EMA in njihovi morebitni prisotnosti na slovenskem trgu. Na spletni strani FDA in EMA smo zdravila iskali pod njihovim tržnim imenom. (28, 29) Za zdravila, ki so pridobila DzP z zdravilom v RS, pa smo podatke o zdravilih, datumu njihove registracije in razvrstitvi zdravil na listo, našli na CBZ, kjer smo prav tako iskali po tržnem imenu. (30) Registracija zdravil se lahko zgodi tudi preko postopka pospešenega vstopa na trg, kar pomeni, da zdravilo vstopi na trg, še preden je izvedena klinična raziskava tretje faze.

3.1.3 Vključitveni kriteriji

Sprva smo zajeli zdravila iz vseh faz kliničnih raziskav. Zdravila, ki so bila v 0., I., I/II. in II. fazi kliničnih študij, v večini primerov nimajo velike možnosti, da bi v tem ali prihodnjem letu vstopila na trg, zato smo ta zdravila iz naslednjih faz naše raziskave izključili. Nadalje smo obdržali samo zdravila iz II./III. in III. faze. Vključili smo tudi pet zdravil iz drugih virov: eno smo dodali iz preglednih člankov, ki smo jih sistematično poiskali prek spletnega brskalnika PubMed, štiri pa iz seznamov vlog za centraliziran registracijski postopek, ki so v postopku CHMP. Nekatera zdravila, zajeta v podatkovno bazo, so bila že registrirana tako pri EMA kot pri FDA, vendar smo jih v našem naboru zdravil obdržali, ker so bila v fazi pridobivanja DzP za novo indikacijo na imunoonkološkem področju.

3.1.4 Obdelava podatkov

Iz vseh zbranih podatkov smo ovrednotili podatke, ki so pomembni tako z vidika pacienta kot z vidika sistema registracije zdravil v RS. Ovrednotili smo:

- celokupno število imunoonkoloških zdravil iz 0., I., I/II., II., II./II. in III. faze kliničnih študij, iz njih pa izvzeli le tista zdravila, ki bi lahko potencialno vplivala na slovenski trg v naslednjih dveh letih (zdravila II./III. in III. faze),
- indikacije imunoonkoloških zdravil, ki so že registrirane na evropskem nivoju, in tistih indikacij, za katere se še vedno izvajajo klinične študije,
- monoterapijo ali kombinacije zdravil, uporabljenih v kliničnih študijah, s katerimi se zdravijo omenjene indikacije,
- časovni interval »FDA-EMA«, ki predstavlja časovni zamik med registracijo zdravila pri FDA in registracijo pri EMA

3.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem

S pojmom »umeščanje zdravil« z eno besedo poimenujemo dva procesa v prihodu zdravila na trg: registracijo zdravila in razvrstitev zdravila na listo. V celoti smo tako lahko vrednotili le umeščanje tistih zdravil, pri katerih smo imeli tako podatke o registraciji in razvrstitvi na listo.

3.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil

V drugem delu raziskave smo se osredotočili na tista zdravila, ki smo jih identificirali z metodo obzorja novih zdravil, ki so že registrirana v RS. Podatek o prisotnosti zdravil na slovenskem trgu smo črpali iz CBZ. Za nabor imunoonkoloških zdravil, ki so že registrirana v RS, smo nato na podlagi Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13) izluščili merila, ki predstavljajo osnovo za razvrščanje zdravil na listo. Ta merila so: pomen zdravila za javno zdravje, terapevtski pomen zdravila, omejitve predpisovanja zdravila in rezultati farmakoekonomskih analiz (analiza stroškovne učinkovitosti in analiza finančnih učinkov). Vse te parametre smo opredelili z informacijami s spletne strani CBZ in iz zapisnikov Komisije za razvrščanje zdravil na listo. Dodatno smo prek zapisnikov opredelili tudi administrativne podatke o vlogi: datum vloge, vrsta vloge, status vloge, status zdravila, režim izdaje zdravila, ter ugotovitve, ki so bile zapisane v končnih sklepih, t.j.: predloge dogovorov o ceni zdravil, listo, na katero je bilo po obravnavi umeščeno zdravilo ter omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil. Uporabili smo trenutno dostopne zapisnike iz obdobja 2012-2016, ki se nahajajo med elektronskimi gradivi na spletni strani ZZS. (31). Komisija je v prvih treh letih letno izpeljala 9 sej, v zadnjih dveh pa 8, kar pomeni, da smo skupno pregledali 43 zapisnikov.

Na CBZ smo, poleg tržnega imena zdravila, našli podatke o jakosti, farmacevtski obliki in pakiranju zdravila, v katerih se pojavlja v RS. Za namen ovrednotenja razvrščanja zdravil na listo pa smo z iste spletne strani črpali še podatke o datumu pridobitve DzP z zdravilom v RS, datumu razvrstitve na seznam zdravil, listi, na katero je razvrščeno zdravilo, regulirani ceni zdravila in njenem tipu (IVDC ali NDC).

Na podlagi podatkov o regulirani ceni smo ocenili strošek mesečnega zdravljenja »povprečnega« bolnika (telesna masa: 70 kg, telesna površina: 1,73 m²). Iz poglavja »Klinični podatki« povzетkov glavnih značilnosti zdravila, ki se nahajajo na spletni strani CBZ ali EMA, podpoglavju »Odmerjanje in način uporabe«, smo razbrali povprečni odmerek zdravila in režim odmerjanja zdravila. V stolpcu »število odmerkov na 28-dnevni

cikel« v preglednici opazimo vrednosti »1,33« in »2,66«. Gre za preračun odmerkov iz 21-dnevnega cikla, kolikor glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila traja zdravljenje z zdravilom, na 28-dnevni cikel. »Predpostavljeni odmerki« so vezani na monoterapijo z zdravilom in bolnike z normalno jetrno in ledvično funkcijo. Ponekod so vrednosti podane v intervalih, saj je obstajala prevelika razlika med odmerki v različnih ciklih zdravljenja ali pa med odmerki za zdravljenje različnih indikacij, da bi lahko iz vrednosti ocenili realno povprečno vrednost. Število osnovnih enot v pakiranju in NDC smo pridobili s CBZ. Iz teh vrednosti smo izračunali, kolikšno število osnovnih enot, ki so bile v vseh primerih vial, potrebujemo za en cikel zdravljenja. Rezultati so zaokroženi na celo število, navzgor. Končni rezultat, kot že omenjeno, predstavlja oceno mesečnega stroška zdravljenja bolnika.

Podatke o pomenu zdravila za javno zdravje in terapevtski vrednosti zdravila smo našli v zapisnikih Komisije pod tretjo točko (»Pomen za javno zdravje in prioritete programov zdravstvenega varstva«) vloge za zdravilo. Pod to točko je vselej podana natančna opisna ocena za obe omenjeni področji, v zapisnikih novejšega datuma pa je ob koncu podrobne razlage podana tudi kratka ocena, ki je oblikovana na podlagi 7. in 8. člena Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo. Na podlagi kratke ocene smo objektivno razdelili zdravila za posamezno področje v tri skupine: zdravila z malim, srednje velikim in velikim javnozdravstvenim pomenom in malo, srednje veliko in veliko terapevtsko vrednostjo zdravila.

Podatke o stroških za zdravilo smo pridobili v razdelku »Farmakoekonomske vidik« vloge za zdravilo. Pod to točko je opisana farmakoekonomska analiza in analiza finančnih učinkov, ponekod pa je podan še komentar Komisije na farmakoekonomske vidik. Beležili smo podatke o vrsti farmakoekonomske analize, ki so bile predložene vlogi za razvrščanje zdravila, podatke o najmanjšem in največjem ICER-ju ter končno oceno, ki jo je Komisija podala glede stroškovne učinkovitosti zdravila.

Zdravilom smo pripisali vrste omejitev predpisovanja, navedene v 18. členu Pravilnika, ki jih je za posamezno zdravilo opredelila Komisija. Omejitve se nanašajo na: populacijsko skupino, indikacijsko področje, stopnjo izraženosti bolezni, vrsto specializacije zdravnika, ki lahko predpiše zdravilo, obveznost prehodne odobritve strokovne komisije, časovno ali količinsko omejitev izdajanja in bolnišnico, ki izvaja zdravstveni program s tem zdravilom. Grupiranje smo izvedli na podlagi končnih sklepov iz zapisnikov razvrstitve na listo (zadnja točka vloge za zdravilo). Končni sklepi so običajno narekovali razvrstitev obravnavanega zdravila v več različnih skupin (skupin z različno omejitvijo).

3.2.2 Časovni potek umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem

Z analizo časovnega poteka umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem smo želeli pridobiti povprečno časovno obdobje, ki je preteklo od pridobitve DzP z zdravilom v RS in njegove razvrstitve na listo za imunoonkološka zdravila. Za namen te analize smo določili naslednje parametre:

- **EMA-RS**: časovni interval med registracijo zdravila pri EMA in registracijo v RS
- **EMA-V**: časovni interval med registracijo zdravila pri EMA in oddaje vloge imetnika DzP za razvrstitev zdravila na listo
- **RS- RAZ₁**: časovni interval med registracijo zdravila v RS in njegovo prvo razvrstitvijo na listo

Datum registracije pri EMA smo dobili na spletni strani omenjenih agencij, pod informacijami za posamezno zdravilo. (28, 29) Datum registracije v RS smo dobili na strani CBZ, pod razdelkom »dovoljenje za promet«, »datum dovoljenja za promet«. Datum razvrstitve na listo smo našli na spletni strani CBZ, pod zavihkom »Zgodovina sprememb«, in v tem primeru izbrali prvi (najzgodnejši) datum razvrstitve na listo. Za namen ovrednotenja časovnega poteka umeščanja zdravil v slovenski zdravstveni so bili določeni naslednji časovni intervali

- **RS-V**: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev zdravila na listo
- **V-SKL**: časovni interval, v dnevih, med oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev na listo in sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo (ta datum sklepa je enak datumu seje, na katerem je bil sprejet sklep)
- **SKL-RAZ_n**: časovni interval, v dnevih, med sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo, in dejanske razvrstitve zdravila na listo
- **RS-RAZ₁**: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in prvo razvrstitvijo zdravila na listo
- **RS- RAZ_n**: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in zadnjo veljavno razvrstitvijo zdravila na listo

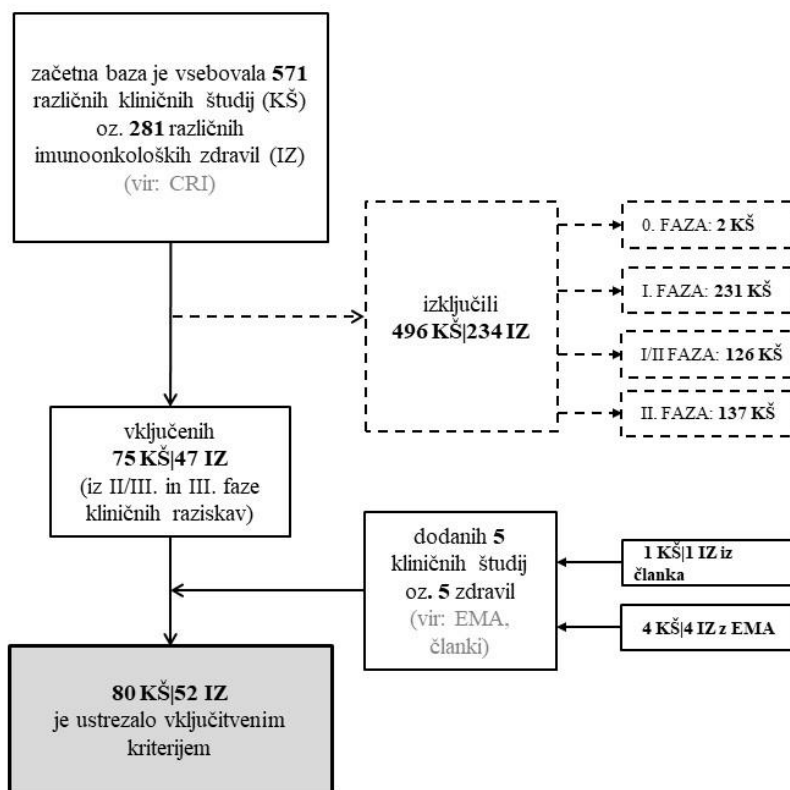
Datum oddaje vloge imetnika DzP je za vsako posamezno zdravilo naveden v poglavju »Administrativni podatki o vlogi« zapisnikov Komisije za razvrščanje. Datum sklepa smo prav tako določili iz zapisnikov; in sicer je datum sklepa enak datumu seje, na kateri je bil sprejet končni sklep glede razvrstitve zdravila. Datum prve in zadnje veljavne razvrstitve zdravila, pa smo našli na strani CBZ pod zavihkom »Zgodovina sprememb«, razdelkom

»Razvrstitve na bolnišnični seznam zdravil«. Tu so navedeni datumi sprememb razvrščanja od datuma zadnje veljavne razvrstitve, pa do prve, najzgodnejše, razvrstitve na listo, in tudi lista, kamor je bilo zdravilo takrat razvrščeno. Zajem navedenih podatkov na CBZ smo izvedli v februarju 2017.

4 REZULTATI

4.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil

4.1.1 Vključevanje zdravil v raziskavo obzorja novih zdravil

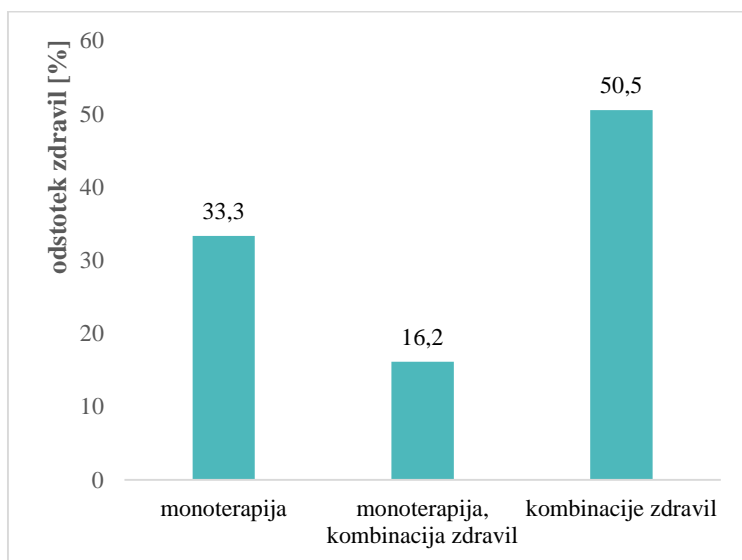


Slika 1: Shema izbire kliničnih študij in imunoonkoloških zdravil na podlagi metode obzorja zdravil

Na osnovi definiranih vključitvenih kriterijev smo zajeli 571 različnih kliničnih študij, v katerih so 281 različnih zdravil testirali bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili bodisi kot monoterapijo. Izhajala so iz različnih faz raziskav (0., I., I/II., II., II/III. in III. faza). Za namen naše magistrske naloge smo obdržali samo zdravila, ki so v kliničnih študijah II/III. in III. faze, kar je predstavljalo 70 različnih študij. To bazo smo dopolnili z dodatnimi 5 zdravili iz kliničnih študij iz preglednih člankov (pidilizumab) in vlog EMA (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, ofatumumab, olaratumab) za pridobitev registracije. Zdravilu Sipuleucel-T, ki je bilo znano kot prvo registrirano tumorsko cepivo, namenjeno zdravljenju raka prostate, je bilo 6. 5. 2015 DžP odvzeto zaradi vložene prošnje nosilca za DžP z zdravilom, ki je kot razlog navedel komercialne vzroke.

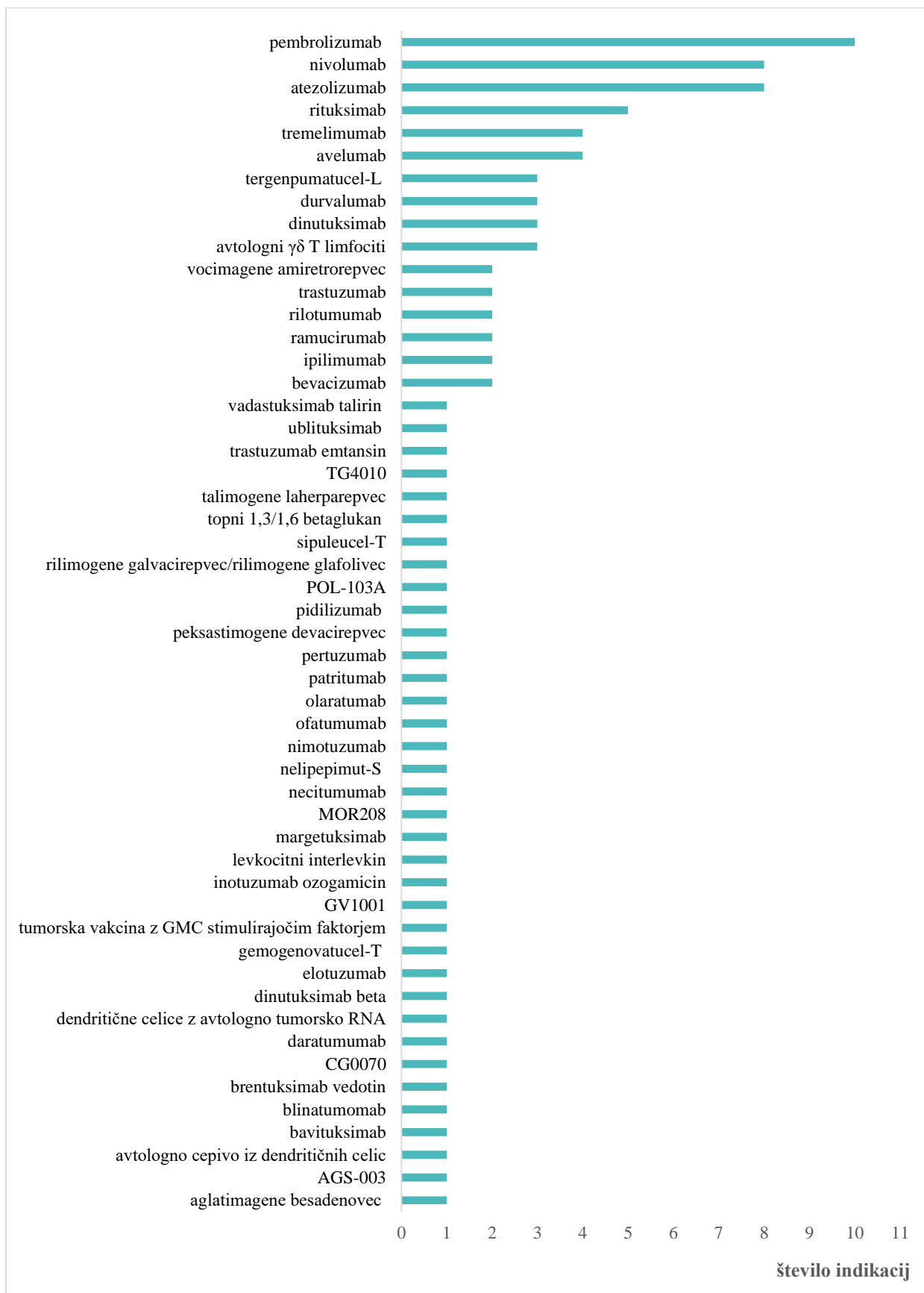
4.1.2 Način uporabe preiskovanih zdravil v kliničnih študijah

V kliničnih študijah so nekatera zdravila preverjali kot monoterapijo, preostala pa v kombinaciji z drugimi zdravili. Slika 2 predstavlja, na kakšen način so bila nova zdravila testirana v kliničnih študijah. Od vseh testiranj zdravil (N=99) so v 66,7 % primerih imunoonkološka zdravila proučevali v kombinacijah zdravil (npr. kot dodatek k obstoječi kemoterapiji, glej prilogo).



Slika 2: Način uporabe zdravil v kliničnih študijah v odstotkih (N=99)

Najbolj množično se trenutno v kliničnih študijah, bodisi kot monoterapija bodisi v kombinacijah, preučujejo zdravila z učinkovino pembrolizumab, in sicer se preverjajo za 10 indikacij. Sledijo ji zdravila z zdravilnima učinkovinama atezolizumab in nivolumab z 8 indikacijami. Prikaz za ostale učinkovine prikazuje Slika 3.



Slika 3: Število preverjanih indikacij za posamezno zdravilno učinkovino v kliničnih študijah

Preglednica I predstavlja potencialno področje uporabe zdravila z omenjeno učinkovino, oznako klinične študije skladno z registrom na spletni strani ClinicalTrials. Te oznake omogočajo večjo sledljivost in dostop do drugih podatkov/dejavnikov, ki so bili vključeni v posamezno klinično študijo. V stolpcu »Intervencija (monoterapija ali kombinacija zdravil)« so navedene še učinkovine iz drugih zdravil, ki so bila dodana prvotnemu zdravilu. Vejica nadomešča veznik »in«, kar pomeni, da so bila zdravila v primeru, ko so učinkovine v navedbi med sabo ločene z vejico, uporabljena skupaj, »+/-« pa nadomešča veznik »ali«, in indicira, da so zdravilo testirali z ali brez zdravila z učinkovino, navedeno za tem znakom.

Preglednica I: Kombinacije zdravil z učinkovinami, uporabljene v kliničnih študijah.

zdravilna učinkovina	področje uporabe		intervencija (monoterapija ali kombinacija zdravil)
	glede na klinično študijo	št. klinične študije	
atezolizumab	ledvični karcinom	NCT02420821	atezolizumab, bevacizumab
	neploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	NCT02366143	atezolizumab, karboplatin, paklitaksel +/- bevacizumab
		NCT02367781	atezolizumab, karboplatin, nab-paklitaksel
	ploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	NCT02367794	(atezolizumab, karboplatin, paklitaksel) ali (atezolizumab, karboplatin, nab-paklitaksel)
	metastaziran rak dojke	NCT02425891	atezolizumab, nab-paklitaksel
	trojno negativen rak dojke	NCT02425891	atezolizumab, nab-paklitaksel
	kronična limfocitna levkemija	NCT02846623	atezolizumab, obinutuzumab, ibrutinib
mali limfocitni limfom	NCT02846623	atezolizumab, obinutuzumab, ibrutinib	
cepivo iz avtolognih dendritičnih celic	metastatski na kastriranje odporen rak prostate	NCT02111577	DCVAC/PCa, docetaksel, taksoter

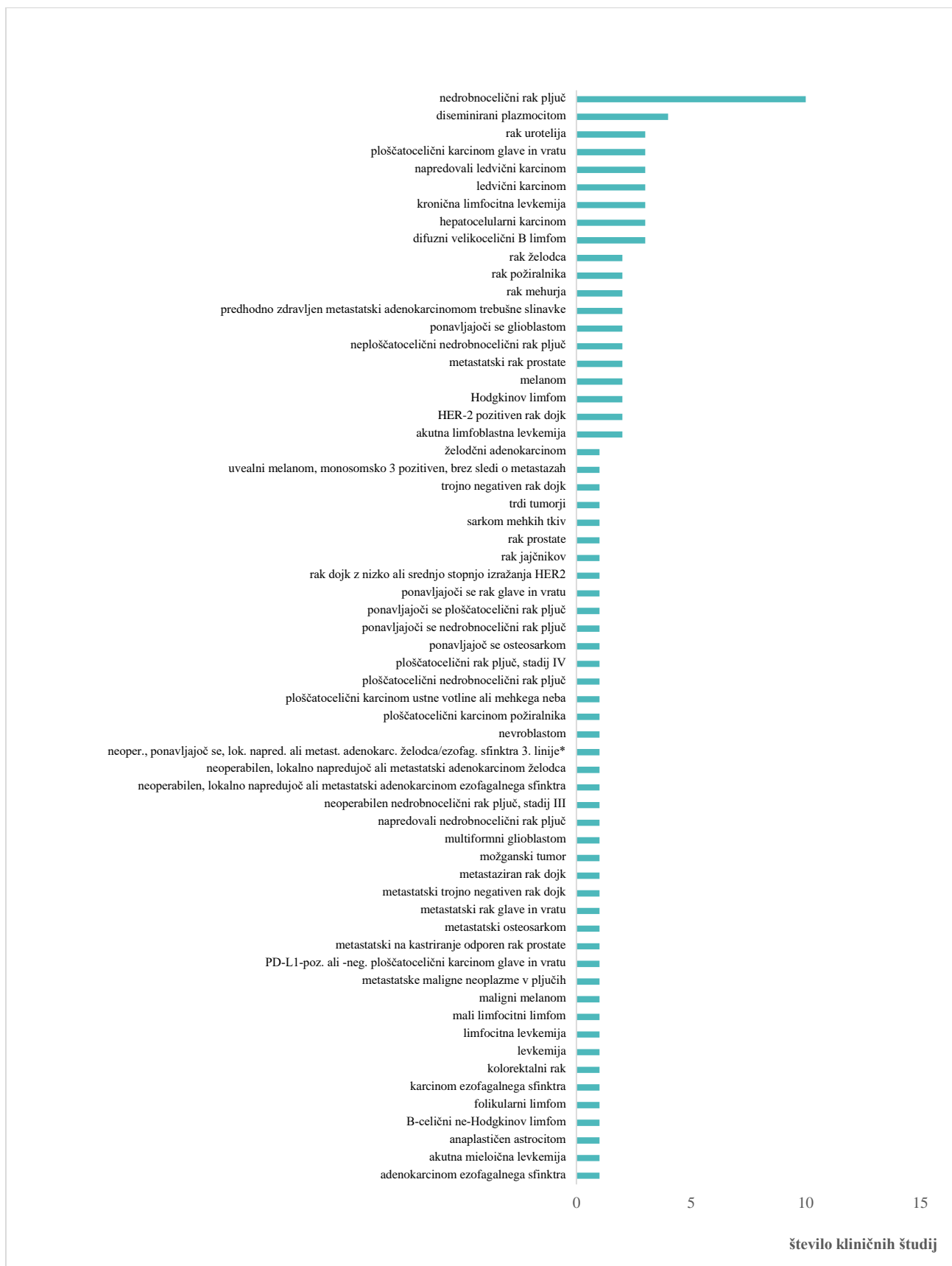
bavituksimab	nedrobnocelični rak pljuč	NCT01999673	bavituksimab, docetaksel
bevacizumab	ledvični karcinom	NCT02420821	atezolizumab, bevacizumab
	neploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	NCT02366143	atezolizumab, karboplatin, paklitaksel +/- bevacizumab
daratumumab	diseminirani plazmocitom	NCT02252172	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
dinutuksimab	metastatske maligne neoplazme v pljučih, metastatski osteosarkom, ponavljajoč se osteosarkom	NCT02484443	dinutuksimab, sargramostim
durvalumab (MEDI4736)	ploščatocelični karcinom glave in vratu	NCT02551159	MEDI 4736 +/- tremelimumab
	rak urotelija	NCT02516241	MEDI 4736 +/- tremelimumab
	nedrobnocelični rak pljuč	NCT02352948, NCT02453282, NCT02542293	MEDI 4736 +/- tremelimumab
elotuzumab	diseminirani plazmocitom	NCT02726581	nivolumab, elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
tumorsko cepivo z GMC stimulirajočim faktorjem	predhodno zdravljen metastatski adenokarcinom trebušne slinavke	NCT02243371	GVAX, CRS-207 +/- nivolumab
ipilimumab	napredovali ledvični karcinom	NCT02231749	nivolumab, ipilimumab
	ponavljajoči se glioblastom	NCT02017717	nivolumab +/- ipilimumab
levkocitni interlevkin (LI)	ploščatocelični karcinom ustne votline ali mehkega neba	NCT01265849	(LI+ ciklofosfamid, indometacin in Zn) ali (LI+standardna terapija (kirurška odstranitev,

			radioterapija, v nekaterih primerih tudi cisplatin <i>i.v.</i>)
margetuksimab (MGAH22)	HER-2 pozitiven rak dojke	NCT02492711	margetuksimab, kemoterapija (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin)
MOR208	difuzni velikocelični B limfom	NCT02763319	MOR208, bendamustin
necitumumab	nedrobnocelični rak pljuč	NCT00981058	necitumumab, gemcitabin, cisplatin
nimotuzumab	ploščatocelični karcinom požiralnika	NCT02611700	nimotuzumab, paklitaksel, cisplatin
nivolumab	diseminirani plazmocitom	NCT02726581	nivolumab, pomalidomid, deksametazon +/- elotuzumab
	napredovali ledvični karcinom	NCT02231749	nivolumab, ipilimumab
	ponavljajoči se glioblastom	NCT02017717	nivolumab +/- ipilimumab
	možganski tumor	NCT02617589	nivolumab, <i>radiacija</i>
	nedrobnocelični rak pljuč	NCT02477826	(nivolumab +/- ipilimumab) ali (nivolumab + dvojna platinasta terapija: karboplatin, cisplatin, gemcitabin, pemetreksed)
	predhodno zdravljen metastatski adenokarcinomom trebušne slinavke	NCT02243371	ciklofosamid, GVAX, CRS-207 +/- nivolumab
ofatumumab	folikularni limfom	NCT01077518	ofatumumab, bendamustin
olaratumab	sarkom mehkih tkiv	NCT02451943	doksorubicin, olaratumab
patritumab	nedrobnocelični rak pljuč	NCT02134015	patritumab, erlotinib
pembrolizumab (MK-3475, lambrolizumab)	diseminirani plazmocitom	NCT02579863	pembrolizumab, lenalidomid, deksametazon
		NCT02576977	pembrolizumab, pomalidomid, deksametazon

	metastatski rak glave in vratu, ponavljajoči se rak glave in vratu	NCT02358031	pembrolizumab +/- (platina + 5-fluorouracil)
	želodčni adenokarcinom	NCT02494583	pembrolizumab +/- (cisplatin + 5-fluorouracil)
pertuzumab	rak želodca	NCT01774786	pertuzumab, trastuzumab, kemoterapija (cisplatin in fluoropirimidin [kapecitabin ali 5-fluorouracil])
pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec , JX-594)	hepatocelularni karcinom	NCT02562755	Pexa-Vec, sorafenib
rilimogene galvacirepvec/ rilimogene glafolivec	metastatski rak prostate	NCT01322490	PROSTVAC-V/F +/- GM-CSF
ramucirumab	rak urotelija	NCT02426125	ramucirumab, docetaksel
rituksimab	kronična limfocitna levkemija	NCT02481297	lirilumab, rituksimab
	difuzni velikocelični B limfom B-celični ne-Hodgkinov limfom	NCT02564744	IMGN529, rituksimab
sipuleucel-T	metastatski rak prostate	NCT01560923	sipuleucel-T, indoksimod
trastuzumab	HER-2 pozitiven rak dojke	NCT02492711	trastuzumab, (kapecitabin ali eribulin ali gemcitabin ali vinorelbin)
	rak želodca	NCT01774786	pertuzumab, trastuzumab, kemoterapija (cisplatin, kapecitabin ali 5-fluorouracil)
trastuzumab emtansin	trdi tumorji	NCT01702558	trastuzumab emtansin, kapecitabin

4.1.3 Področja potencialne uporabe zdravil

Na Sliki 4 je navedenih 65 področji novotvorb, ki se pripisujejo 52 proučevanim zdravilom, kar pomeni, da se katero zdravilo v isti klinični študiji preverja za uporabo na več različnih področjih novotvorb. V kar desetih kliničnih študijah so proučevali zdravila za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, sledi pa področje diseminiranega plazmocitoma, za katero se proučujejo zdravila v štirih kliničnih študijah.



Slika 4: Število kliničnih študij za posamezno indikacijo v kliničnih študijah

**neoperabilen, ponavljajoč se, lokalno napredujoč ali metastatski adenokarcinom želodca ali ezogafalnega sfinktra 3.linije*

4.1.4 ATC klasifikacija imunoonkoloških učinkovin

Zdravilne učinkovine iz zgodnejših faz kliničnih študij in registracijskih postopkov, ATC klasifikacije še nimajo natančno določene. ATC klasifikacija je opredeljena pri 18 učinkovinah. 17 se jih razvršča v skupino »L01«, t.j. »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«, 16 le-teh v podvrsto »L01XC«, kar je oznaka za »Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«, natančneje »Monoklonska protitelesa«, ena učinkovina (talimogene laherparepvec) pa v podvrsto »L01XX«, torej med »Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatike)«. Sipuleucel-T pa se edini uvršča v skupino »L03AX«, kar je oznaka za »Druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti«.

4.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem

4.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil

Registracija zdravil

V naši raziskavi so zdravila najprej pridobila DzP na FDA. Časovni intervali, ki opredeljujejo zamik med registracijo pri FDA in EMA, so predstavljeni v Preglednici II.

Preglednica II: Časovni zamik med registracijo zdravila pri FDA in registracijo zdravila pri EMA

vrednosti	FDA-EMA [meseč]
mediana	8,1
povprečje	8,7
min	1,7
max	23,4

FDA-EMA: časovni interval med registracijo zdravila pri FDA in registracijo pri EMA

V EU registracija imunoonkoloških zdravil poteka po enotnem centraliziranem postopku. Ko EMA odobri promet z določenim zdravilom, lahko potencialni nosilec DzP za posamezno zdravilo zaprosi za pridobitev DzP v izbrani državi, npr. RS. V našem primeru je od 52 zdravil, ki smo jih vključili v raziskavo, do sedaj 18 zdravil že pridobilo DzP z zdravilom na EMA, 15 pa tudi v RS.

Razvrščanje zdravil na listo

Poleg 15 zdravil, ki smo jih zajeli preko obzorja novih zdravil, smo v raziskavo razvrščanja vključili še zdravila, ki ustrezajo kriteriju imunoonkoloških zdravil, in so bila za slovenski trg registrirana že pred časom. Podatki o teh zdravilih so navedeni v Preglednici III. Prav tako pa smo nekaterih zdravil v fazi pregledovanja zapisnikov nismo mogli ovrednotiti, saj o njih

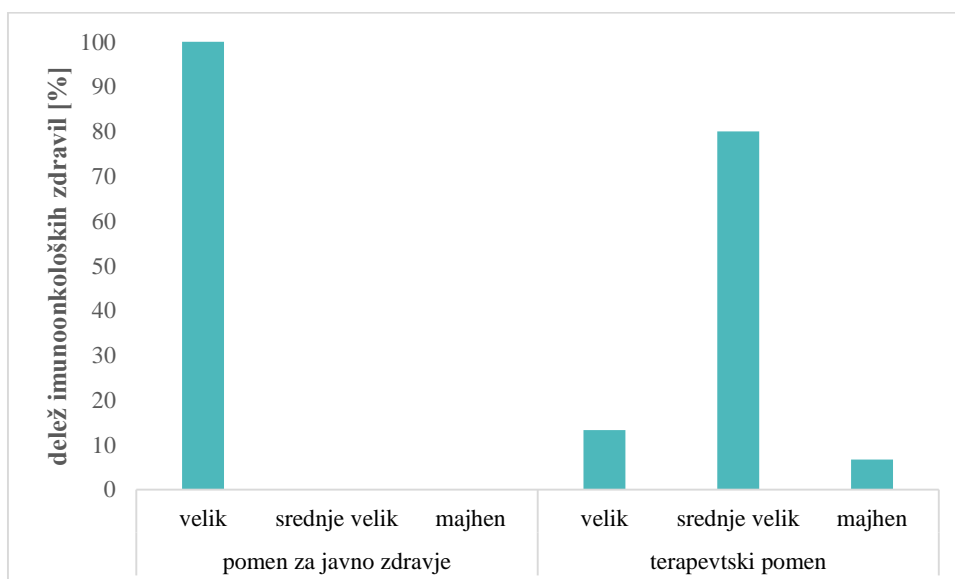
nismo imeli podatkov, ker v nam dostopnih zapisnikih, kot edinem viru podatkov o razvrščanju, niso bila obravnavana.

Preglednica III: Podatki o zdravilih, ki smo jih dodali prek zapisnikov

tržno ime zdravila	zdravilna učinkovina	indikacija v zapisnikih	ATC klasifikacija
Erbitux	cetuksimab	metastatski kolorektalni rak, rak skvamoznih celic glave in vratu	L01XC06
Gazyvaro/Gazyva (ZDA)	obinutuzumab	kronična limfocitna levkemija, folikularni limfom	L01XC15
Vectibix	panitumumab	metastatski kolorektalni rak	L01XC08
Xgeva	denosumab	giantocelularni kostni tumor, preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev	M05BX04
Zevalin	ibritumomab tiuksetan	konsolidacijsko zdravljenje t.j. za utrjevanje odgovora, ki je bil dosežen z indukcijskim zdravljenjem pri predhodno nezdravljenih bolnikih s folikularnim limfomom, zdravljenje odraslih bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom	V10XX02

4.2.2 Ocena zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen

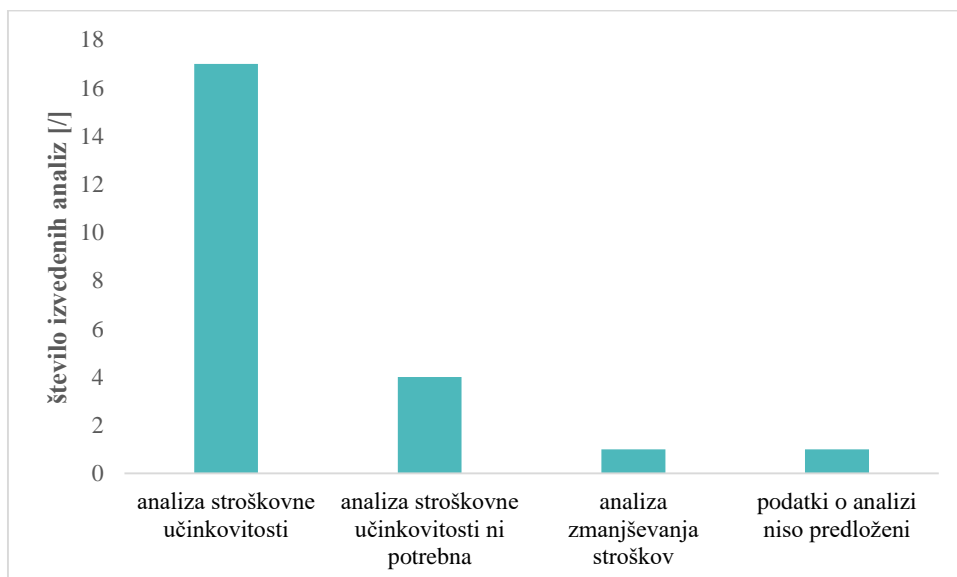
Slika 5 navaja pomen nekaterih imunoonkoloških zdravil za javno zdravje in terapevtski pomen teh zdravil kot ga je opredelila komisija za razvrščanje.



Slika 5: Opredelevitev posameznih zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen

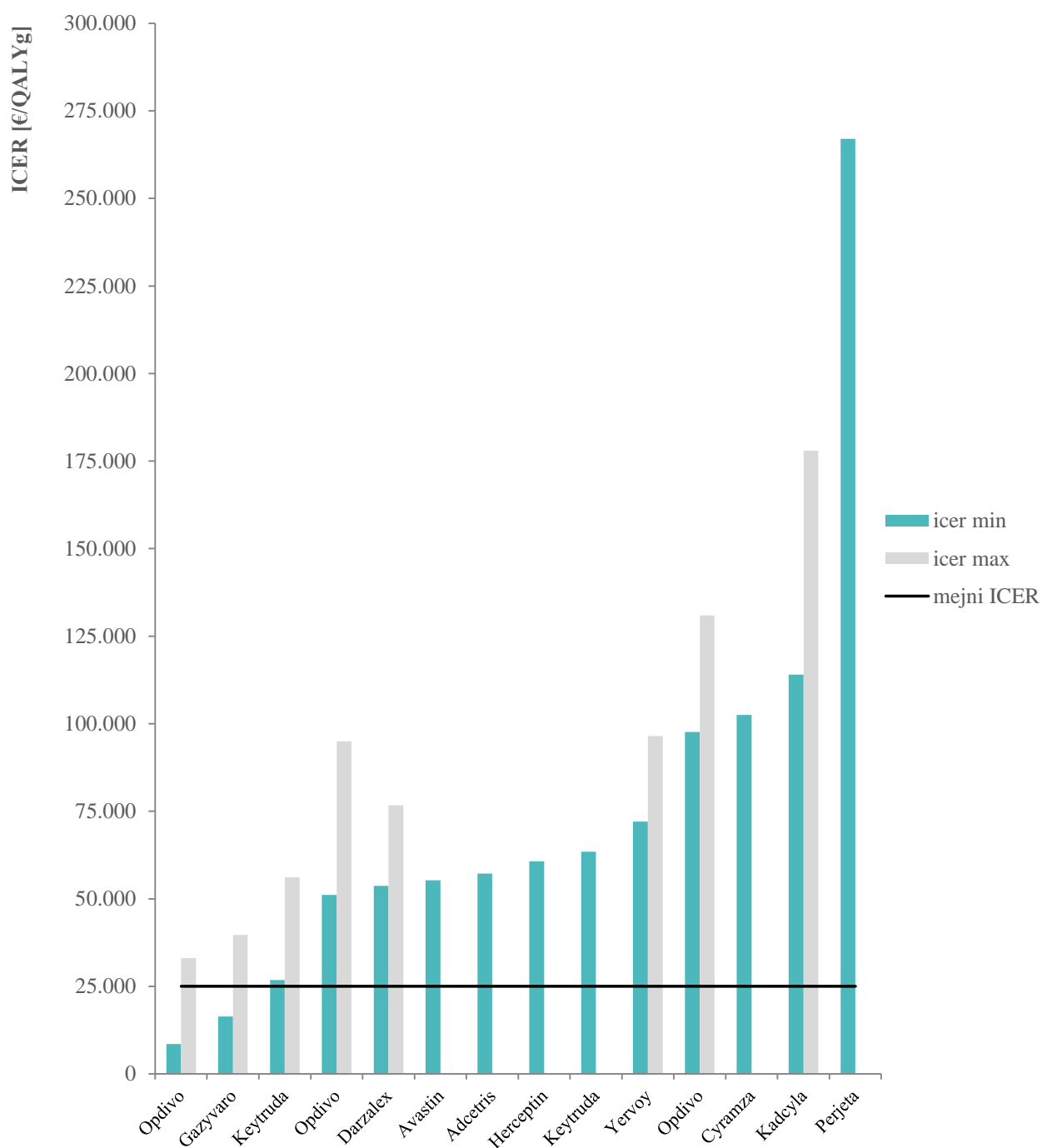
4.2.3 Ocena farmakoekonomskih podatkov za zdravilo

Iz zapisnikov je razvidno, da je bila v zvezi s farmakoekonomski podatki, ki morajo biti priloženi vlogi za razvrstitev novega zdravila, nove terapevtske indikacije razvrščenega zdravila, prerazvrščanja ali določitve ali spremembe omejitve predpisovanja ali izdajanja zdravila, za imunoonkološka zdravila v slovenskem prostoru največkrat izvedena analiza stroškovne učinkovitosti (17 primerov). V 4 primerih omenjena analiza skladno s 3. odstavkom 13. člena Pravilnika ni bila potrebna, saj predvideni skupni promet v breme zdravstvenega zavarovanja s temi zdravili, opredeljen v analizi finančnih učinkov, v prvih treh letih kritja ni presegel 500.000 €. Analiza zmanjševanja stroškov je bila izvedena v enem primeru, v enem primeru pa farmakoekonomski podatki niso bili podani, saj je šlo za razvrščanje na osnovi pobude.



Slika 6: Vrste farmakoekonomskih raziskav vključenih v zapisnike

Rezultati analize stroškovne učinkovitosti so podani z ICER. Slika 7 predstavlja razpon ICER vrednosti pri posameznem zdravilu in med zdravili, in sicer najmanjša in največja vrednost ICER, v primeru, da je bilo zdravilo vrednoteno v primerjavi z več alternativnimi strategijami.



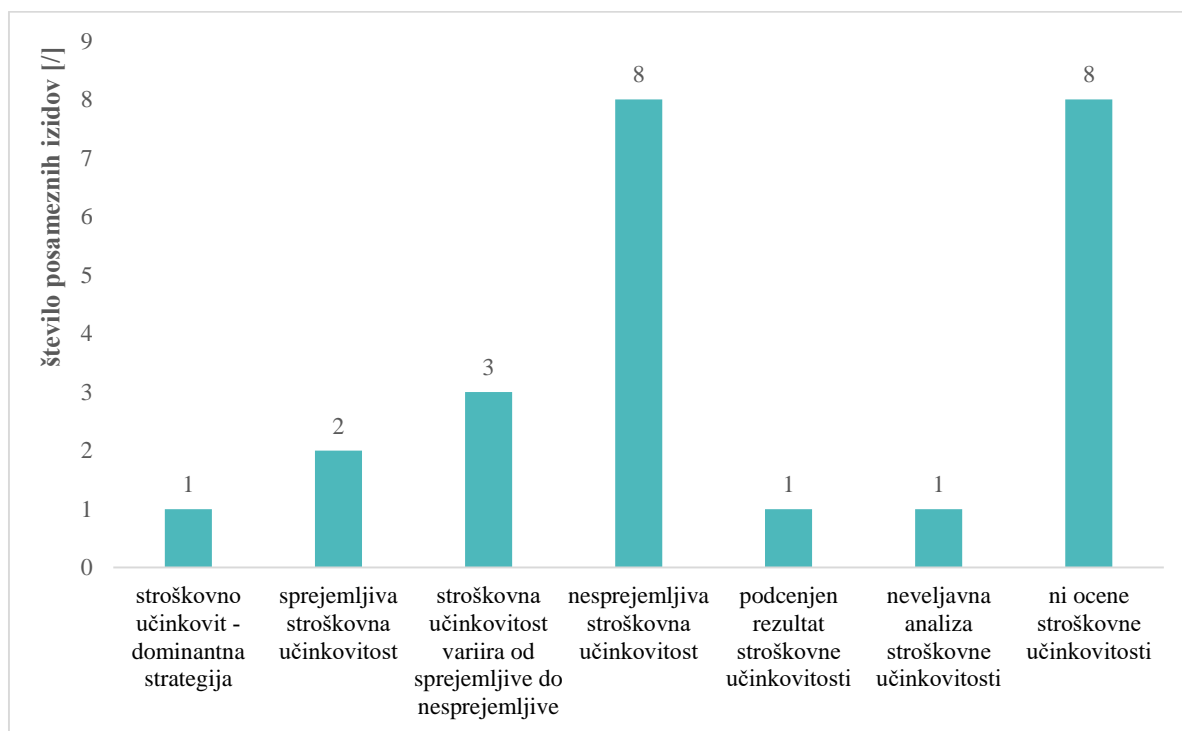
Slika 7: Minimalne in maksimalne vrednosti ICER za posamezno zdravilo (mejna vrednost ICER za Slovenijo 25.000 €/QALYg)

V Preglednici IV sta navedeni povprečji in mediani minimalnih in maksimalnih ICER vrednosti.

Preglednica IV: Mediana in povprečna vrednost minimalnih in maksimalnih vrednosti ICER

	ICER MIN [€/QALYg]	ICER MAX [€/QALYg]
mediana	58.957	85.834
povprečje	74.742	88.242

Na Sliki 8 so prikazane ocene Komisije glede analize stroškovne učinkovitosti zdravil. V 8 primerih je bila stroškovna učinkovitost obravnavanega zdravila nesprejemljiva.



Slika 8: Ocena stroškovne učinkovitosti za posamezno zdravilo

4.2.4 Cene zdravil

V naši raziskavi smo vrednotili NDC zdravil, saj je ta podatek javno dostopen. NDC pa ne predstavlja končne cene omenjenega zdravila na slovenskem trgu, saj je Komisija za vsako zdravilo v zapisnikih navedla, da je pogoj za razvrstitev zdravila na listo dogovor o ceni glede na 9. člen Pravilnika. V Preglednici V so prikazani datum določitve in vrednost NDC za posamezno zdravilo. Minimalna NDC pripada zdravilu Erbitux- in sicer imata enako ceno Erbitux 2 mg/ml raztopina za infundiranje (1 viala po 50 ml) in Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje (1 viala po 20 ml), maksimalna pa zdravilu Yervoy 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (40 ml). V Preglednici VI so navedeni agregirani podatki za zdravila: mediana, povprečje ter minimalna in maksimalna NDC zdravila.

Preglednica V: NDC za posamezno zdravilo

zdravilo	jakost	farmacevtska oblika	vsebina	datum zadnje razvrstitve na bolnišnični seznam zdravil	lista zdravil	datum določitve NDC	NDC [€]
Avastin	25 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	1 viala, 100mg/4ml	23.09.2016	B*	2.04.2007	369,98
	25 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	1 viala, 400mg/16 ml	23.09.2016	B*	2.04.2007	1.343,00
Blinicyto	38.5 µg	prašek za koncentrat in raztopino za infundiranje	prašek: 38.5 µg raztopina: 10 mL	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	15.03.2016	2.853,58
	35 µg	prašek in koncentrat za raztopino za infundiranje	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
Adcetris	50 mg	prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	<i>ni podatka</i>	01.11.2013	B*	18.01.2013	3.367,28
Darzalex	20 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	5 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	26.08.2016	569,27
	20 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	20 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	26.08.2016	2.311,14
Yervoy	5 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	10 ml	05.01.2017	B*	27.09.2011	4.243,90
	5 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	40 ml	05.01.2017	B*	27.09.2011	16.885,53
Portrazza	800 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	50 ml (16 mg/ml)	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	26.08.2016	1.397,49
Opdivo	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	4 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	1.03.2016	576,77
	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	10 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	1.03.2016	1.441,18
Arzerra	100 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	3 viala z dvema kompletom a	03.04.2015	B*	21.07.2010	639,29
	1000 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	1 viala z dvema razširitvenima kompletom a	03.04.2015	B*	22.06.2011	2.090,03
Keytruda	50 mg	prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	x	18.01.2016	B*	4.09.2015	1.805,14

	25 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	4ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	15.03.2017	3.462,28
Perjeta	420 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	30 mg/ml	05.01.2017	B*	17.05.2013	3.137,50
Cynamza	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	10 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	50 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	2x10 ml	01.04.2016	B*	1.04.2015	1.206,82
Mabthera	100 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	10 ml (10 mg/ml)	25.11.2016	B*	11.05.2016	534,51
	500 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	50 ml (10 mg/ml)	25.11.2016	B*	11.05.2016	1.319,70
	1400 mg	raztopina za injekcije	11.7 ml (120 mg/ml)	3.4.2015 - 31.12. 2015	B*	28.07.2014	2.077,90
Imlygic	1x 10e6 PFU/ml	raztopina za injekcije	1 x 10e6 PFU/ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	1x 10e8 PFU/ml	raztopina za injekcije	1 x 10e8 PFU/ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
Herceptin	150 mg	prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	150 mg	23.09.2016	B*	11.05.2006	629,18
	600 mg	raztopina za injekcije	5 ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	6.12.2013	2.052,60
Kadcyla	100 mg	prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	<i>ni podatka</i>	25.11.2016	B*	1.03.2014	2.058,72
	160 mg	prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje	<i>ni podatka</i>	25.11.2016	B*	1.03.2014	3.284,82
Erbix	2mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 50ml	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	2.04.2007	209,04
	5mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 20 ml	23.09.2016	B*	30.05.2007	209,04
	5mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 100 ml	23.09.2016	B*	30.05.2007	1.049,00
Zevalin	1,6 mg/ml	komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje	1 viala	01.12.2012	B*	2.04.2007	10.360,77
Vectibix	20 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	viala 5 ml 1x	23.09.2016	B*	19.02.2008	432,02
Gazyvaro	1000 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	40 ml viala 1x	01.09.2015	B*	15.10.2014	3.997,50
Xgeva	120 mg	raztopina za injiciranje	1 viala	21.12.2012	P100*	4.10.2011	351,31

Preglednica VI: Mediana, povprečje, minimalna in maksimalna NDC zdravil

NDC zdravil [€]	
mediana	1.441,2 €
povprečje	2.460,2 €
minimalna NDC	209,04 €
maksimalna NDC	16.885,5 €

V Preglednici VII je predstavljena ocena mesečnega stroška zdravljenja s posameznim zdravilom, v Preglednici VIII pa povprečje, mediana, najmanjša in največja vrednost ocene mesečnega stroška zdravljenja.

Preglednica VII: Ocena mesečnega stroška zdravljenja bolnika

zdravilo	upoštevano pakiranje zdravila	NDC zdravila [€]	predpostavljen odmerek	povprečni odmerek (70 kg, 1.73m ²)	število odmerkov na 28-dnevni cikel	število osnovnih enot [vial] na cikel	število osnovnih enot v pakiranju	NDC / cikel (28 dni) [€]
Avastin	Avastin 25 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala, 100mg/4ml	369,98	5 mg/kg - 15 mg/kg	350 mg - 1050 mg	1,33 - 2	7 - 14	1	2.589,86 - 5.179,72
	Avastin 25 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala, 400mg/16ml	1343,00		2 - 4		1	2.686 - 5.372	
Blincyto	Blincyto 38.5 mcg, prašek za koncentrat in raztopina za raztopino za infundiranje, viala 1x	2.853,58	1. cikel= 7 dni: 9 µg/dan + 21 dni: 28µg/dan; 2.cikel in nadaljni ciklusi= 28 dni: 28 µg/dan	9 µg/dan - 28 µg/dan	28	17 - 21	1	48.510,86 - 59.925,18
Adcetris	Adcetris 50 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala	3.367,28	1,8 mg/kg	126 mg	1,33	4	1	13.469,12
Darzalex	Darzalex 20 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 5 ml	569,27	16 mg/kg	1.120 mg	1 - 4	12 - 45	1	6.831,24 - 25.617,15
	Darzalex 20 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 20 ml	2.311,14				3 - 12	1	6.933,42 - 27.733,68
Yervoy	Yervoy 5 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 10 ml	4.243,90	3 mg/kg	210 mg	1,33	6	1	25.463,40

	Yervoy 5 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 40 ml	16.885,53				2	1	33.771,06
Portrazza	Portrazza 800 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 50 ml (16 mg/ml)	1.397,49	800 mg	800 mg	2,66	3	1	4.192,47
Opdivo	Opdivo 10 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 4 ml	576,77				11	1	6.344,47
	Opdivo 10 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 10 ml	1.441,18	3 mg/kg	210 mg	2	5	1	7.205,90
Arzerra	Arzerra 100 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 3 viala (5 ml) z dvema kompletoma	639,29	1000 mg/28 dni - (300 + 1000) mg/28 dni; *refraktarna KLL: 300 mg + 7 x 2000 mg + 4-5x 0 mg + 4 x 2000 mg	1000 mg/28 dni - (300 + 1000) mg/28 dni; refraktarna KLL: povprečni odmerek = 3.660mg/28 dni	1 - 2; refraktarna KLL: povprečno št. = 2	10 - 13 vial; refraktarna KLL (povprečno): 37 vial 1 - 2 viali; refraktarna KLL (povprečno): 4 viala	3	2.557,16 € - 3.196,45 €; refraktarna KLL (povprečno): 8.310,77 € - 2.090,03 € - 4.180,06 €; refraktarna KLL (povprečno): 8.360,12 €
	Arzerra 1000 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala z dvema razširitvenima kompletoma	2.090,03						1
Keytruda	Keytruda 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala	1.805,14	nedrobnocelični rak pljuč (ni predhodno zdravljen s kemoterapijo), cHL: 200 mg; nedrobnocelični rak pljuč (predhodno zdravljen s	nedrobnocelični rak pljuč (ni predhodno zdravljen s kemoterapijo), cHL: 200 mg; nedrobnocelični rak pljuč	1,33		1	nedrobnocelični rak pljuč (ni predhodno zdravljen s kemoterapijo), cHL: 10.830,84 €; nedrobnocelični rak pljuč (predhodno

	Keytruda 25 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala (4 ml)	3.462,28	kemoterapijo), melanom: 2 mg/kg	(predhodno zdravljeno s kemoterapijo), melanom: 140 mg		(predhodno zdravljeno s kemoterapijo), melanom: 4 viale	1	zdravljen s kemoterapijo), melanom: 7.220,56 €
						nedrobnočni rak pljuč (ni predhodno zdravljeno s kemoterapijo), cHL: 3 viale;		nedrobnočni rak pljuč (ni predhodno zdravljeno s kemoterapijo), cHL: 10.386,84 € ;
						nedrobnočni rak pljuč (predhodno zdravljeno s kemoterapijo), melanom: 2 viali		nedrobnočni rak pljuč (predhodno zdravljeno s kemoterapijo), melanom: 6.924,56 €
Perjeta	Perjeta 420 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 14 ml	3.137,50	1. cikel: 840 mg + 420 mg; 2. in nadaljni cikli: 420 mg	1. cikel: 840 mg + 420 mg; 2. in nadaljni cikli: 420 mg	1. cikel: 2; 2. in nadaljni cikli: 1,33	1. cikel: 3; 2. in nadaljni cikli: 2	1	1. cikel: 9.412,5 € ; 2. in nadaljni cikli: 6.275 €
Cyramza	Cyramza 10 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 2xviala 10 ml	1.206,82	8 mg/kg; nedrobnočni	560 mg; nedrobnočni	2; nedrobnočni rak pljuč: 1,33	12 vial; nedrobnočni	2	7.240,92 € ; nedrobnočni

			rak pljuč: 10 mg/kg	čni rak pljuč: 700 mg		čni rak pljuč: 10 vial		rak pljuč: 6.034,1 €
Mabthera	Mabthera 100 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 10 ml (10 mg/ml)	534,51				7	1	3.741,57
	Mabthera 500 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 50 ml (10 mg/ml)	1.319,70	375 mg/m2	648,75 mg	1	2	1	2.639,40
	Mabthera 1400 mg, raztopina za injekcije, 1 viala	2.077,90				1	1	2.077,90
Herceptin	Herceptin 150 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala	629,18						
	Herceptin 600 mg, raztopina za injekcije, 1 viala 5 ml	2.052,60	tritedenski režim: 8+6 mg/kg; tedenski režim: 4+2 mg/kg	tritedenski režim: 490 mg; tedenski režim: 210 mg	tritedenski režim: 1,33; tedenski režim: 4	tritedenski režim: 5 vial; tedenski režim: 6 vial; tritedenski režim: 2 viali; tedenski režim: 2 viali	1 1	3.145,9 - 3.775,08 4.105,20
Kadcyla	Kadcyla 100 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala	2.058,72				4	1	8.234,88
	Kadcyla 160 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala	3.284,82	3,6 mg/kg	252 mg	1,33	3	1	9.854,46
Erbix	Erbix 2 mg/ml, raztopina za infundiranje, 1 viala po 50 ml	209,04				18-20	1	3.762,72 - 4.180,8
	Erbix 5 mg/ml, raztopina za infundiranje, 1 viala po 20 ml	209,04	(4 x 250 mg/m2) - (1 x 400 mg/m2 + 3 x 250 mg/m2)	432,5 - 692 mg	4 oz. (1+3)	18-20	1	3.762,72 - 4.180,8
	Erbix 5 mg/ml, raztopina za infundiranje, 1 viala po 100 ml	1.049				4	1	4.196

Zevalin	Zevalin 1,6 mg/ml, komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje, 1 viala	10.360,77	11 - 15 MBq/kg	770 MBq - 1050 MBq	1	<i>ni mogoče predvideti, saj radionuklid [Y90], ki definira povprečni odmerek, ni del kompleta</i>	<i>ni mogoče predvideti, saj radionuklid [Y90], ki definira povprečni odmerek, ni del kompleta</i>
Vectibix	Vectibix 20 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 5 ml	432,02	6 mg/kg	420 mg	2	9	3.888,18
Gazyvaro	Gazyvaro 1000 mg, koncentrat za raztopino za infundiranje, 1 viala 40 ml	3.997,50	1000 mg	1000 mg	1,5 (9 odmerkov po 1000 mg v 6 ciklih)	2	7.995
Xgeva	Xgeva 120 mg, raztopina za injiciranje, 1 viala	351,31	120 mg	120 mg	1 ali 3* (*v 1. ciklu zdravljenja gigantocelularne ga kostnega tumorja)	1 ali 3* (*v 1. ciklu zdravljenja gigantocelularnega kostnega tumorja)	351,31 € (ali 1.053,93 € za 1. cikel zdravljenja gigantocelularnega kostnega tumorja)

Preglednica VIII: Mediana, povprečje, minimalna in maksimalna NDC zdravil na 28- dnevni cikel zdravljenja

NDC/28-dnevni cikel [€]	
povprečje	9.539,86
mediana	6.154,55
max	59.925,18
min	351,31

4.2.5 Omejitve predpisovanja in izdajanja

Po pregledu zapisnikov Komisije za razvrščanje zdravil na listo smo ugotovili, da je najpogostejša omejitev predpisovanja in izdajanja vezana na indikacijsko področje, za katero se zdravilo lahko predpiše. Sledi ji omejitev, ki določa, katera bolnišnica je tista, ki lahko izvaja zdravstveni program s tem zdravilom. Rezultati so razvidni s Slik 9 in 10.



Slika 9: Omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil- vezano na vse sklepe (tudi prerazvrščanje)



Slika 10: Omejitve predpisovanja in izdajanja- vezano na zadnji sklep (zadnjo razvrstitev)

Oznake na histogramih s Slik 9 in 10 se nanašajo na Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo:

- »populacijska skupina«: populacijska skupina, ki lahko zdravilo prejema, določena s starostjo ali drugimi populacijskimi značilnostmi,

- »**indikacijsko področje**«: indikacijsko področje, za katero se zdravilo lahko predpiše; izbere se lahko ena ali več odobrenih terapevtskih indikacij iz povzetka glavnih značilnosti zdravila; v okviru indikacijskega področja se lahko omeji tudi čas zdravljenja,
- »**stopnja izraženosti bolezni**«: stopnja izraženosti bolezni, za katero se zdravilo lahko predpiše,
- »**vrsta specializacije zdravnika**«: vrsta specializacije zdravnika, ki zdravilo lahko predpiše, to je klinično specialnost ali skupino pooblaščenih zdravnikov, ki lahko predpišejo zdravila,
- »**predhodna odobritev strokovne komisije**«: obveznost predhodne odobritve strokovne komisije, ki odloča o predpisovanju določenih zdravil, pridobljenih z biotehnološkimi postopki,
- »**časovna ali količinska omejitev izdajanja**«: časovna ali količinska omejitev izdajanja zdravila,
- »**bolnišnica**«: bolnišnica, ki v skladu z dovoljenjem ministrstva, pristojnega za zdravje, izvaja zdravstveni program s tem zdravilom. (13)

4.2.6 Časovni okviri umeščanja zdravil v RS

V Preglednici IX so navedeni podatki za časovne intervale umeščanja zdravil v RS za posamezno zdravilo, v Preglednici X pa agregirani podatki: mediana, povprečje, najmanjša in največja vrednost časovnih intervalov med registracijo pri EMA in v RS ter registracijo v RS in prvo razvrstitvijo na listo.

Preglednica IX: Časovni okviri umeščanja zdravil v slovenski zdravstveni sistem v dneh

zdravilo	EMA-RS [mesec]	RS- RAZ ₁ [mesec]
Adcetris	0,9	11,5
Arzerra	24,5	ni podatka/ni podatka
Avastin	88,6	0,3/0,3
Blinicyto	2,1/ni podatka*	ni podatka/ni podatka
Cyramza	1,3	ni podatka/ni podatka/14,4*
Darzalex	0,6	ni podatka/ni podatka
Erbix	95,2	ni podatka/3,3/3,3*
Gazyvaro/Gazyva (ZDA)	0,5	13,0
Herceptin	141,9/159,2*	ni podatka/ni podatka
Imlygic	1,9	ni podatka/ni podatka

Kadcyla	0,9	28,8/28,8
Keytruda	0,4/17,2*	5,8/ni podatka*
MabThera/Rituxan (ZDA)	169,1/193,3*	0,3/0,3/11,7*
Opdivo	4,6	ni podatka/ni podatka
Perjeta	1,2	18,7
Portrazza	4,3	ni podatka
Vectibix	53,4	7,4
Xgeva	9,5	8,1
Yervoy	9,5	6,4/6,4
Zevalin	100,7	7,4

*Različne jakosti posameznega zdravila so v nekaterih primerih prihajale z drugačnim zamikom oziroma o teh zamikih nimamo podatka.

EMA-RS: časovni interval med registracijo zdravila pri EMA in registracijo v RS

RS- RAZ₁: časovni interval med registracijo zdravila v RS in prvo razvrstitvijo na listo

Preglednica X: Časovni intervali umeščanja zdravil v RS

vrednost	EMA- RS [mesec]	EMA-V [mesec]	RS- RAZ ₁ [mesec]
mediana	9,5	20,9	7,4
povprečje	45,0	47,7	9,3
min	0,4	3,4	0,3
max	193,3	196,8	28,8

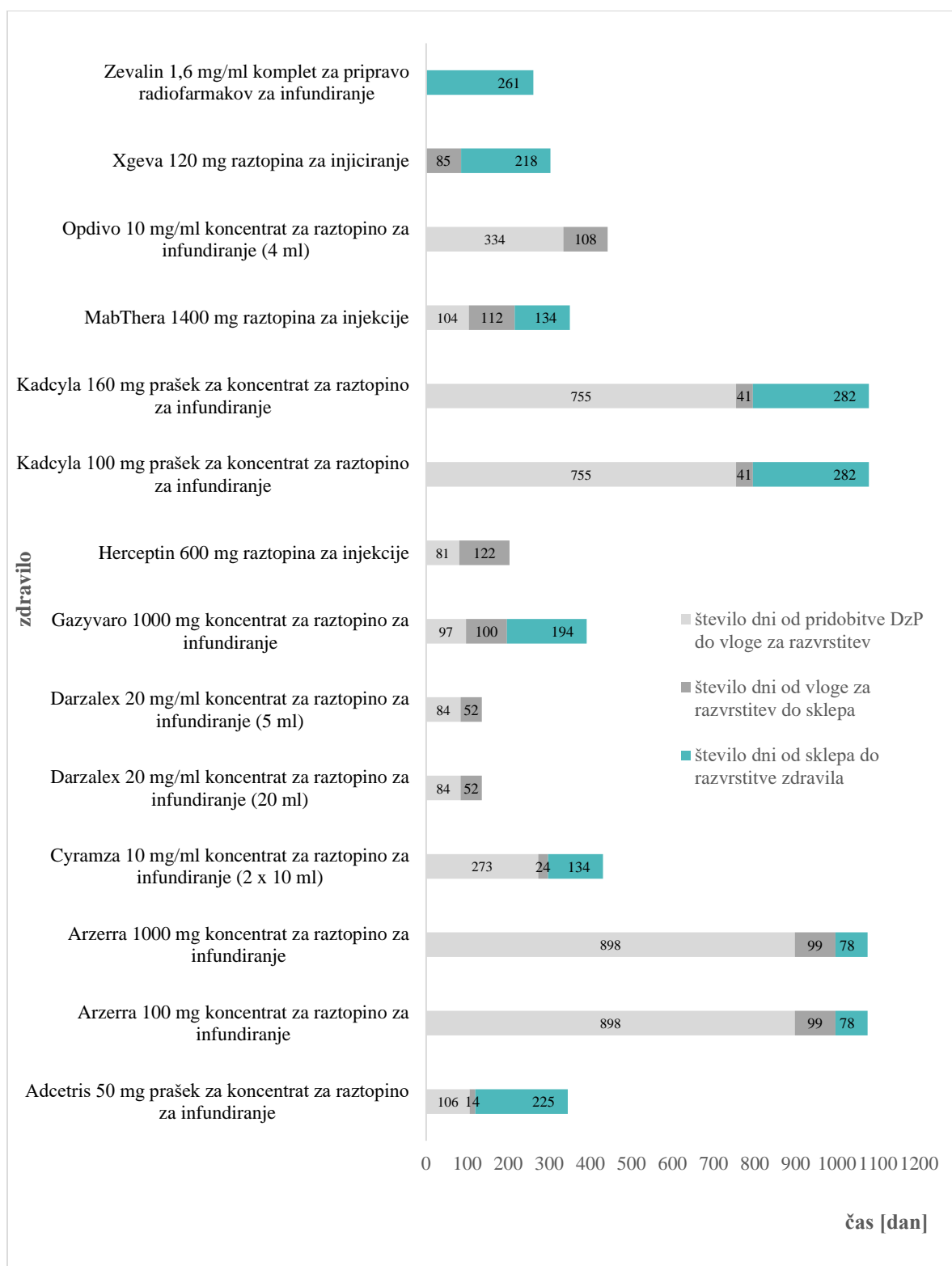
EMA-RS: časovni interval med registracijo zdravila pri EMA in registracijo v RS

EMA-V: časovni interval med registracijo zdravila pri EMA in oddaje vloge za razvrstitev zdravila na listo

RS- RAZ₁: časovni interval med registracijo zdravila v RS in prvo razvrstitvijo na listo

Na Sliki 11 lahko vidimo, kakšni so bili časovni intervali med datumi:

- oddaje vloge imetnika DzP za razvrstitev,
- seje, na kateri je oddana vloga obravnavana in je na njej sprejet sklep o razvrstitvi zdravila,
- implementacije razvrstitve na listo za posamezno zdravilo.



Slika 11: Časovni intervali umeščanja določenih zdravil

V nadaljevanju so prikazani mediana, povprečje, minimalen in maksimalen časovni interval postopku razvrščanja. V Preglednici XI so podatki, kjer pri izračunu nismo upoštevali časovnih intervalov med oddajo vloge za zdravilo in razvrstitvijo zdravila pri primerih, kjer

datum oddaje vloge ni bil znan. Šlo je namreč za poenotenje razvrščanja onkoloških zdravil na pobudo ZZZS, zato so bila zdravila ponovno razvrščena 21. 4. 2016.

Preglednica XI: Časovni intervali v postopku razvrščanja (brez upoštevanja datuma poenotenja)

vrednost	RS-V [mesec]	V-SKL [mesec]	SKL-RAZ _n [mesec]	RS-RAZ ₁ [mesec]	RS-RAZ _n [mesec]
mediana	6,3	2,8	6,9	7,4	40,8
povprečje	12,4	2,4	6,3	9,3	36,8
min	2,7	0,5	2,6	0,3	5,8
max	29,9	4,1	9,4	28,8	57,3

RS-V: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev zdravila na listo

V-SKL: časovni interval, v dnevih, med oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev na Listo in sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo (ta datum sklepa je enak datumu seje, na katerem je bil sprejet sklep)

SKL-RAZ_n: časovni interval, v dnevih, med sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo, in dejanske razvrstitve zdravila na listo

RS-RAZ₁: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in prvo razvrstitvijo zdravila na listo

RS-RAZ_n: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in zadnjo veljavno razvrstitvijo zdravila na listo

V Preglednici XII so rezultati analize podatkov o časovnem okviru umeščanja zdravil, zajetih do 15. maja 2017, kjer smo privzeli, da je bila vloga za razvrščanje določenih zdravil oddana na isti dan, kot so bila ta razvrščena, torej je v obeh primerih datum 21. 4. 2016, zato je minimalni časovni interval, ki se pojavlja med vlogo in sklepom 0 dni, nižje vrednosti pa imajo tudi drugi podatki.

Preglednica XII: Časovni intervali v postopku razvrščanja (z upoštevanjem datuma poenotenja)

vrednost	RS-V [mesec]	V-SKL [mesec]	SKL-RAZ _n [mesec]	RS-RAZ ₁ [mesec]	RS-RAZ _n [mesec]
mediana	29,9	1,1	5,2	7,4	40,8
povprečje	27,4	1,4	6,2	9,3	36,8
min	2,7	0	2,6	0,3	5,8
max	48,6	4,1	9,4	28,8	57,3

RS-V: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev zdravila na listo

V-SKL: časovni interval, v dnevih, med oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev na Listo in sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo (ta datum sklepa je enak datumu seje, na katerem je bil sprejet sklep)

SKL-RAZ_n: časovni interval, v dnevih, med sklepom, ki ga je Komisija za razvrščanje podala za dotično vlogo, in dejanske razvrstitve zdravila na listo

RS-RAZ₁: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in prvo razvrstitvijo zdravila na listo

RS-RAZ_n: časovni interval, v dnevih, med pridobitvijo DzP in zadnjo veljavno razvrstitvijo zdravila na listo

5 RAZPRAVA

5.1 Ovrednotenje novih imunoonkoloških zdravil z metodo obzorja novih zdravil

5.1.1 Vključevanje zdravil v raziskavo obzorja novih zdravil

Pri postopku izdelave naše baze z imunoonkološkimi zdravili sta se izmenjevala dve fazi obzorja novih zdravil, in sicer identifikacija in filtriranje. Faza identifikacije obzorja novih zdravil naj bi v osnovi temeljila na pregledovanju čim večjega števila različnih virov (strokovnih člankov, revij, spletnih strani ipd.), saj lahko na tak način najhitreje in najzanesljivejše odkrijemo zdravila, ki so se pojavile na obzorju. In ker je nastajanje novih zdravil nadaljujoč se proces, je tudi v tem pogledu obzorje novih zdravil neskončno. Za okvirje magistrske naloge se je bilo potrebno primerno omejiti, zato smo posegli po že izdelani bazi imunoonkoloških zdravil. S tem smo zagotovili tudi veliko sistematičnost vključevanja, ki nam je bila ob začetku identifikacije predstavljala velik izziv. Nasprotno pa se nismo preveč omejevali pri pojmu »nova imunoonkološka zdravila«. Ta pojem se v različnih virih različno obravnava. V najširšem pomenu ta pojem predstavlja nov, edinstven pristop, ki pomaga imunskemu sistemu človeka pri zdravljenju raka. V tem smislu bi pod ta pojem spadala tudi nekatera nova biološka zdravila za podporno zdravljenje raka, saj tudi ta pomagajo pri zdravljenju bolezni na omenjen, edinstven način. V najožjem pomenu pa pojem opredeljuje najnovejšo skupino zdravil, npr. zaviralce nadzornih stikal, ki delujejo na zdravljenje raka po točno določenem, v uvodu opisanem, mehanizmu. Pri naši nalogi smo izbrali širše pojmovanje. V procesu identifikacije smo v bazo vključili vsa onkološka zdravila, kjer je bilo omenjeno, da delujejo na imunski sistem. Po pričakovanjih je bilo število najdenih zdravil veliko, saj je načrtovanje tovrstnih tarčnih zdravil eno izmed najhitreje rastočih področij v onkologiji.

Za glavni vključitveni kriterij v fazi filtriranja zdravil smo si postavili pogoj, da bo zdravilo potencialno vplivala na slovenski zdravstveni sistem v naslednjih dveh letih. Glede na to, da je časovna mediana od zaščite patenta do odobritve onkoloških zdravil v letu 2015 znašala 9,5 let, bodo to najverjetneje zdravila iz poznejših faz kliničnih raziskav (II-III. in III. faze). (32) V teh kliničnih fazah je znanih tudi dovolj podatkov o učinkovitosti zdravil, ki lahko služijo za predvidevanje razvrščanja nekaterih varnih in učinkovitih imunoonkoloških zdravil v zdravstveni sistem. Nekatera izmed filtriranih

zdravil so za določene indikacije že pridobila DzP-v teh kliničnih študijah so preverjali uporabo na drugih indikacijskih področjih ali pa v kombinaciji z drugimi zdravili.

5.1.2 Način uporabe preiskovanih zdravil v kliničnih študijah

Ker so imunoonkološka zdravila zaradi svoje tarčne usmerjenosti specifična, so namenjena le manjši populaciji bolnikov, t.j. tistim s pozitivnimi biomarkerji. To ne predstavlja slabosti samo za bolnike, temveč tudi za farmacevtska podjetja, saj je njihova terapija zaradi nesorazmernega deljenja sredstev zdravstvenega sistema (visoki stroški- majhna populacija) lahko v fazi razvrščanja označena za stroškovno neučinkovita. Zato si farmacevtska podjetja prizadevajo, da bi se na zdravljenje z njihovim zdravilom kljub določenim oviram v posameznikovem imunskem odzivu na rakava obolenja odzvalo čim več bolnikov. Način, da se doseže širše indikacijsko področje je uporaba imunoonkoloških zdravil v kombinacijah. Kombinacijska imunoterapija ima lahko sinergistične učinke z delovanjem na različne točke v imunskem odzivu- od iniciacije in širjenja imunitete proti raku, do stimulacije neoantigenškega predstavljanja, spodbujanja izmenjevanja imunskih celic pri dostopu do tumorja in nazadnje prepoznavanja in ubijanja rakavih celic. Preučujejo se tudi številne kombinacije z ustaljeno kemo- in radioterapijo. Ker je kemoterapija imunosupresorska, so kombinacije z imunoterapijo na prvi pogled nekompatibilne. V zadnjih študijah pa so odkrili, da ima imunoterapija številne imunološke učinke, vključno spodbujanje sproščanja antigenov, zmanjšanje v številu in aktivnosti supresorskih imunskih celic, sprožitev imunogene celične smrti, spodbujanje predstavljanja tumorskih antigenov, zorenja in aktivacije dendritičnih celic in spodbujanje efektorske T-celične funkcije. Kemoterapija lahko tudi spodbudi izražanje PD-L1 na tumorskih celicah z jedrnim faktorjem NF- κ B. Zato kombinacija kemoterapije in proti PD-L1 usmerjene imunoterapije izboljša antitumorski odziv in predstavlja še učinkovitejše zdravljenje. Tudi radioterapija lahko poleg ubijanja lokalnih tumorskih celic modulira lokalno in sistemsko imunost (poveča občutljivost rakavih celic za imunski odziv). (33) Za najbolj testirane so se v naši raziskavi izkazale učinkovine pembrolizumab, nivolumab in atezolizumab. Gre za zaviralce nadzornih stikal, ki so trenutno eden izmed bolj obetavnih pristopov zdravljenja v onkologiji, in so zato vključeni v veliko število kliničnih študij. Od zdravil z omenjenimi učinkovinami je odobritev s strani FDA najprej dobilo zdravilo s pembrolizumabom, in mu zato najbrž lahko pripišemo največje število zajetih kliničnih študij, saj sicer po lastnostih bistveno

ne izstopa. Kot obetavna zdravilna učinkovina pa se kaže atezolizumab, ki je na FDA pridobil DzP maja 2016, a do sedaj še ni pridobil DzP v EU. Tako kot obstaja možnost sinergije med posameznimi učinkovinami, obstaja tudi možnost toksičnosti terapije. Za najbolj toksične kombinacije se testiranje zaključi v 1. in 2. fazi kliničnih študij, v 3. fazi pa se natančneje opazuje neželene učinke.

5.1.3 Področja potencialne uporabe zdravil

Z imunoonkološkimi zdravili, odkritih v zadnjih 5 letih, se trenutno zdravi več kot 20 različnih tipov tumorjev. Najobsežnejši nabor zdravil je na voljo za nedrobnoceličnega raka pljuč. Tudi v našem vzorcu raziskav je bilo največ raziskav namenjenih te vrsti raka. Nasprotno pa iz našega vzorca ni razvidna pomembnost imunoterapije za zdravljenje melanoma. Vrsto let je primanjkovalo učinkovitih zdravil za zdravljenje metastatskega melanoma, zato so se znanstveniki osredotočili na raziskovanje tega področja. Trenutno je v zadnjih fazah kliničnih študij okrog 50 različnih terapij za zdravljenje te invazivne oblike raka, kar nekaj izmed njih z delovanjem na imunski sistem (PD1, PDL1 in CTLA-4). V nasprotju s starejšimi oblikami tarčne terapije so imunoonkološka zdravila za zdravljenje melanoma načeloma veliko bolj učinkovita v kombinacijah. Med bolj številčnimi zdravili, ki se nahajajo v zadnjih fazah kliničnih študij, so še zdravila za zdravljenje raka dojk, prostate, jajčnikov in kolorektalnega raka. (32) Naši rezultati se s tem skladajo le delno, saj je bilo v našem vzorcu kar nekaj zdravil testiranih tudi za diseminirani plazmocitom (4 študije). Večje število študij je bilo namenjeno tudi raku dojk (6 študij) in raku prostate (4 študije), vendar pa to s Slike 4 ni razvidno na prvi pogled, saj za te dve indikaciji obstaja več specifičnih indikacij- tako so tudi omenjene v grafu. Nasprotno je naš vzorec kliničnih študij vseboval samo po 1 indikacijo za raka jajčnikov in kolorektalnega raka.

5.2 Vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem

5.2.1 Nabor podatkov za vrednotenje umeščanja imunoonkoloških zdravil

Ko so komercialno na trgu na voljo zdravila, vsa ta zdravila niso vnaprej krita s strani zavarovalnice. Poleg postopka registracije zdravil je pomemben postopek tudi razvrstitev zdravil na listo, saj se z njo uredi status zdravila: tako klinični in ekonomski vidik zdravila.

Registracija zdravil

V splošnem novo onkološko zdravilo najprej pridobi DzP na FDA, saj je ta agencija za doseganje hitre dostopnosti zdravil za resne bolezni razvila štiri načine za hitrejšo registracijo. To so: prednostni pregled (angl. Priority Review), prebojna terapija (angl.

Breakthrough Therapy), pospešena odobritev (angl. Accelerated Approval), sistem hitre proge (angl. Fast Track). (34) V Evropo ta zdravila dotekajo z določenim zamikom, in sicer so običajno najprej na voljo v državah EU zahodne Evrope, kasneje pa še na manjših trgih vzhodne Evrope. Vodilne evropske države pri vpeljevanju novih zdravil na trg so Nemčija, Velika Britanija, Italija in Francija. V teh državah je namreč trenutno na trgu vsaj polovica vseh obstoječih novih onkoloških zdravil. (32) Slovenija je del EU prostora, kjer registracija imunoonkoloških zdravil teče po centraliziranem postopku, zato je preskrbljenost z zdravili primerljiva z ostalimi državami v EU. Vseeno pa prihaja do določenih časovnih zamikov pri dosegljivosti teh zdravil v posameznih državah, saj se postopek za dosegljivost zdravila v dotični državi prične z vlogo predlagatelja (t.j. proizvajalca zdravila ali drugega poslovnega subjekta, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo), ki je zadolžen za dostopnost do zdravila v tej državi. Časovni zamik med registracijo zdravila pri EMA in vlogo predlagatelja za razvrstitev na listo zdravil je znašal od 3,4 mesece do 16,4 let

Razvrščanje zdravil na listo

Razvrščanje zdravil na listo poteka v posamezni državi na svoj način, vendar povsod na osnovi predložene vloge predlagatelja za zdravilo, v kateri so opisani različni aspekti zdravila. V vsaki državi obstaja organ, ki je zadolžen za vrednotenje predloženih podatkov. V Sloveniji je to Komisija za razvrščanje zdravil na listo, ki deluje v okviru ZZS. Začetek postopka razvrščanja se lahko v RS začne na pobudo imetnika DzP, pisni pobudi zdravstvene institucije ali pa na lastno pobudo. (20)

V raziskavo razvrščanja smo umestili tudi zdravili z učinkovinama denosumab in ibritumomab tiuksetan, za kateri že na podlagi ATC klasifikacije vidimo, da ne gre za novejši imunoonkološki zdravili, vendar smo jih v raziskavi vseeno obdržali. Gre namreč za biološki zdravili za podporno zdravljenje raka, ki ravno tako predstavljata večje breme za zdravstveni sistem.

5.2.2 Ocena zdravil glede na pomen za javno zdravje in terapevtski pomen

Imunoonkološka zdravila imajo velik pomen za javno zdravje, saj so vsa namenjena zdravljenju in rehabilitaciji malignih bolezni, ki jih 6. člen Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo, glede na 23. člen Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, prepoznava kot prednostna področja za zdravljenje oseb. (20, 25) Terapevtski pomen zdravil pa je srednje velik, saj gre v večini za novejša zdravila, o katerih še ni znanih veliko farmakovigilancijskih podatkov, zato dokazi o učinkovitosti teh zdravil niso enotni ali pa jih

je premalo. Če obstaja dovolj dokazov o učinkovitosti, se uporaba zdravila priporoča, sicer pa se zdravilo uporablja le v izjemnih primerih. (20)

5.2.3 Ocena farmakoekonomskih podatkov za zdravilo

ZZZS ocenjuje zdravilo na podlagi rezultatov farmakoekonomske analize, ki vključuje analizo stroškovne učinkovitosti, in analize finančnih učinkov za obdobje prvih treh let kritja zdravstvenega zavarovanja. Najpogostejša raziskava v evropskih državah za oceno farmakoekonomskih podatkov je analiza stroškovne učinkovitosti, ki za oceno med drugim upošteva ICER. ICER vrednosti pri imunoonkoloških zdravilih so visoke in bodo v primerjavi z drugimi zdravili vedno previsoke, saj gre za draga zdravila, namenjena majhni populaciji bolnikov. Pri skoraj vseh zdravilih so tudi minimalni ICER-ji višji od 25.000 €/QALYg, ki jo je ZZZS opredelil kot sprejemljivo mejno vrednost za financiranje. V ZDA je prag za QALY postavljen s strani plačnikov okrog 100.000\$ (cca. 84.175 €), zato je ameriški trg nasičen s kar nekaj dragimi zdravili, ki niso stroškovno učinkovita za evropski prostor. (13)

5.2.4 Cene zdravil

Postavljanje primerne cene zdravila pri novih imunoonkoloških zdravilih predstavlja velik izziv pri umeščanju. V naši raziskavi je bilo znižanje primarne cene zdravila ključni pogoj za razvrstitev zdravila na predlagano listo. Strokovnjaki iz industrije, ki se ukvarjajo z dostopnostjo zdravil na trgu so mnenja, da bi se glede na to, da je v različnih državah vzpostavljen drugačen ekonomski sistem, tudi oblikovanje cene moralo prilagajati državnemu proračunu in prioritetam v državi. Prav tako naj bi cena zdravila poleg stroškov, ki so nastali pri raziskovanju in razvoju zdravila, pomagala pri pridobivanju sredstev za investiranje v nova inovativna zdravila.

V Sloveniji je cena zdravil oblikovana na podlagi primerjanja cene zdravil iz treh drugih držav- Nemčije, Avstrije in Francije. To naj bi vodilo k uskladitvi ravni cen. Vendar lahko padec cene v eni državi pomeni velik vpliv na cene zdravil referenčnih držav v košarici. Strokovnjaki so mnenja, da naj bi tudi to vplivalo na dejstvo, da so cene onkoloških zdravil še vedno med najvišjimi. V Nemčiji so zaradi pomanjkanja denarja v zdravstvenem proračunu vzpostavili sistem AMNOG (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz Legislation), kar pomeni, da mora biti za vsa nova zdravila podana ocena njihove klinične vrednosti, in niso razvrščena samo na naravo in resnost bolezni, ki jo zdravijo, kakor je bilo v veljavi pred tem. Na podlagi klinične vrednosti se oceni, ali bo zdravilo razvrščeno na podlagi predlagane cene ali bo zanj izpeljana raziskava stroškovne učinkovitosti. AMNOG

bo znižal cene vseh zdravil, kar bo mogoče negativno vplivalo na cene zdravil v RS in drugih državah, ki uporabljajo Nemčijo kot referenčno državo. (13, 35)

Na podlagi NDC smo v magistrski nalogi ocenili strošek mesečnega zdravljenja s posamičnim imunoonkološkim zdravilom, dostopnim v RS. Ugotovili smo, da se mesečni strošek pri odmerjanju med indikacijami znotraj posameznega zdravila veliko ne razlikuje. Razlika se običajno pojavi pri režimu odmerjanja ali pa če se zdravilo daje v kombinacijah z drugim zdravilom. Odmerki so ob uvajanju zdravila (npr. v prvem ciklu zdravljenja) običajno manjši, saj se odziv imunskega sistema razlikuje od bolnika do bolnika. V povzetku splošnih značilnosti zdravila je ponekod navedeno, da se za zmanjšanje neželenih učinkov pred injiciranjem imunoonkološkega zdravila bolniku injicira antipiretik, antihistaminik ali antirevmatik. Če gre za zdravljenje invazivnejše oblike bolezni (npr. refraktarna kronična limfocitna levkemija), so tudi začetni (in nadaljnji) odmerki zdravila višji. Število osnovnih enot zdravila, apliciranih v ciklu zdravljenja, smo podali kot celo število, saj smo predvideli porabo celotne vial. V vialah se namreč nahaja (sterilna) parenteralna oblika, ki je po odprtju ali posegu v vmesnik ne smemo dolgo shranjevati, zato moramo preostanek zavreči. Smiselna je predhodna kombinacija različnih oblik pakiranja, da je odpadki čim manjši, s kombiniranjem pa dosežemo tudi optimizirano NDC na cikel zdravljenja.

Povprečna ocena mesečnega stroška zdravljenja za vsa obravnavana zdravila je 9.539,86 € (mediana je 6.154, 55 €). Najmanjši mesečni strošek po naših predvidevanjih predstavlja zdravljenje z zdravilom Xgeva (351,31 € ali pa 1.053,93 € za prvi cikel zdravljenja gigantocelularnega kostnega tumorja), največji pa z zdravilom Blincyto (48.510,86 € za prvi cikel zdravljenja in 59.925,18 € za drugi in vse nadaljnje cikle), ki zelo jasno predstavlja veliko obremenitev za zdravstveni sistem.

Zaključimo lahko, da postopek oblikovanja cen za onkološka zdravila ni optimalen. Zgodi se, da ima neko zdravilo previsoko ceno, da bi ga lahko zavarovalnica odobrila za zdravljenje enega ali nekaj bolnikov, ki jim bi zdravljenje ustrezalo. Bolniki bi tako ostali brez zdravila, kar bi jih najverjetneje stalo izboljšanja stanja bolezni. Zato bi bilo potrebno oblikovati primernejše modele oblikovanja cen, ki spodbujajo dostop do bolnikov, in upoštevajo vse klinične koristi, ki jih imunoonkološka zdravila lahko ponudijo.

5.2.5 Omejitve predpisovanja in izdajanja

ZZZS v postopku razvrščanja ali prerazvrščanja zdravila določi omejitve predpisovanja in izdajanja za zdravilo. Iz naših rezultatov je razvidno, da je za imunoonkološka zdravila omejitev, ki je v največji meri določena, vezana na indikacijsko področje, sledi pa ji omejitvev

z bolnišnico, ki lahko zdravilo izda. Z omejitvijo predpisovanja za določeno indikacijsko področje, zavarovalnica doseže to, da se zdravilo uporablja samo za zdravljenje tiste indikacije, kjer je bila dokazana stroškovna učinkovitost, in samo za omejeno časovno obdobje. Omejitev izdajanja je predvsem vezana na bolnišnice. Imunoonkološka zdravila so namenjena parenteralni uporabi, zato njihova aplikacija ne sme potekati brez prisotnosti zdravniškega osebja. To najpogosteje poteka na klinikah in v bolnišnicah, zato so stroški dajanja onkoloških zdravil tu največji. Za večji nadzor nad stroški in zagotovitve usposobljenosti rokovanja z zdravilom, je zato omejitev glede na zavod pomembna

5.2.6 Časovni okviri umeščanja zdravil v RS

Pred izvedbo raziskave smo predvideli, da se zdravila v RS zaradi regulatornih predpisov registrirajo z določenim zamikom. Da zdravilo pride do bolnika, pa je potrebna še dodaten časovni zamik zaradi dogovora o financiranju zdravila, torej razvrstitve zdravila na listo. Registracija imunoonkoloških zdravil poteka po centraliziranem postopku. Datum odobritve zdravila s strani Evropske komisije je za vse članice EU enak. Časovni zamik je torej odvisen od hitrosti oddaje popolne vloge predlagatelja z zdravilom (npr. proizvajalca zdravila) za pridobitev DzP v RS in pa hitrosti obravnave vloge s strani JAZMP. V primerjavi z registracijo pri EMA je za registracijo v RS največ časa potrebovalo zdravilo MabThera, najmanj pa zdravilo Keytruda (Keytruda 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje). Čas do prve razvrstitve je bil pri zdravilih z znanimi podatki najdaljši pri zdravilu Kadcyła, najkrajši pa pri zdravilih Avastin in MabThera (MabThera 100mg in 500mg koncentrat za raztopino za infundiranje).

Predlagatelji so za predložitev vloge po registraciji v RS za razvrstitev zdravila na ZZZS povprečno potrebovali 12,4 mesecev. Najdlje, približno 2,5 leti, je za popolno vlogo potrebovalo podjetje Novartis Europharm Limited, Velika Britanija, za zdravilo Arzerra (100 in 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), najmanj, 2,7 meseca, pa Roche Registration Ltd., Velika Britanija, za zdravilo Herceptin 600 mg raztopina za injekcije. (30) Čas, ki je pretekel od oddaje vloge do obravnave sklepa zavisi od datuma sledeče seje Komisije za razvrščanje zdravil na listo. V primeru, ko je šlo za prerazvrščanje z namenom poenotenja razvrščanja onkoloških zdravil na pobudo ZZZS, sta bila datuma oddaje in obravnave vloge enaka. Pri poenotenju so se vsa zdravila razvrstila na listo B* t.j. zdravila za bolnišnično zdravljenje z omejitvijo predpisovanja. Iz tabele vidimo, da je zdravilo Xgeva razvrščeno na listo P100*, t.j. pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja za zdravila z najvišjo priznano vrednostjo; do najvišje priznane vrednosti v celoti krito iz obveznega

zdravstvenega zavarovanja. To zdravilo je namenjeno podpornemu zdravljenju, in zato ni bilo prerazvrščeno na listo B*. Za prvo razvrstitev zdravila po registraciji je v povprečju potrebno 9,3 mesecev. Zdravilo je lahko kasneje na pobudo imetnika DzP ali ZZS prerazvrščeno. Pri zdravilu Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje smo skozi raziskavo prišli do zaključka, da je čas do prve razvrstitve krajši kot čas do zadnje veljavne razvrstitve. Gre za napako, ki jo lahko pripišemo pomanjkljivostim CBZ. Baza je okorna in nepregledna. Tekom raziskave smo večkrat zasledili, da pri nekaterih zdravilih podatki o razvrstitvi manjkajo ali pa niso ustrezno in dosledno posodobljeni.

6 SKLEP

V magistrski nalogi smo prišli do naslednjih zaključkov:

- Imunoonkološka zdravila so v porastu. Naša prvotna baza je vsebovala 281 imunoonkoloških zdravil, testiranih v vseh fazah kliničnih študij, od tega jih lahko potencialno 52 vpliva na slovenski zdravstveni sistem v prihodnjih dveh letih (II.-III. in III. faza kliničnih študij).
- Uporaba imunoonkoloških zdravil v kombinacijah z drugimi zdravili ali radioterapijo je pogostejša kot uporaba teh zdravil v monoterapiji. S tem se potencialno lahko doseže sinergistično delovanje, razširi indikacijsko področje in upraviči stroškovna učinkovitost zdravil.
- Z imunoonkološkimi zdravili se zdravi že več kot dvajset različnih tipov tumorjev, število indikacijskih področji pa se bo z nadaljnjimi raziskavami še povečalo. Največ zdravil se trenutno uporablja za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč.
- Zdravila zaradi določenih regulatornih postopkov, pričakovano, najprej pridobijo DzP v ZDA, v države EU pa dotekajo z določenim zamikom (mediana je 8,1 meseca). Časovnega zamika registracije zdravila v primerjavi z EMA in razvrstitve zdravil na listo v RS ni mogoče predvideti vnaprej, saj je od primera do primera različen. Za registracijo zdravila znaša od 11 dni do 16,1 let, za prvo razvrstitev na listo pa od 8 dni do 2,4 let. Zависи lahko tudi od interesa predlagatelja (npr. proizvajalca zdravila) za pridobitev DzP- mediana med registracijo zdravila pri EMI in oddajo vloge imetnika DzP za razvrstitev na listo je 20,9 mesecev.
- V nam dostopnih zapisnikih Komisije za razvrščanje zdravil na listo, so bila vsa imunoonkološka zdravila razvrščena, vsakič s pogojem o dogovoru o primerni ceni zdravil. Zdravila imajo velik javnozdravstveni pomen in po večini srednjo terapevtsko vrednost (zaradi pomanjkljivih o učinkovitosti in farmakovigilanci zdravil). Vsa imunoonkološka zdravila, z izjemo enega, ki je namenjeno podpornemu zdravljenju raka, so bila razvrščena na listo B*.

- ZZZS najpogosteje ocenjuje farmakoekonomske podatke za zdravilo na podlagi analize stroškovne učinkovitosti. ICER vrednosti pri imunoloških zdravilih so visoke- pri skoraj vseh zdravilih so tudi minimalni ICER-ji višji od 25.000€/QALYg, ki predstavlja mejno vrednost, ki jo je ZZZS opredelil kot sprejemljivo za financiranje. Največji delež zdravil, kjer je Komisija podala oceno stroškovne učinkovitosti, je imel nesprejemljivo stroškovno učinkovitost.
- Povprečna ocena mesečnega stroška zdravljenja za vsa obravnavana zdravila je 9.539,86 € (mediana je 6.154, 55 €). Največji mesečni strošek po naših predvidevanjih predstavlja zdravljenje z zdravilom Blincyto, najmanjši pa z zdravilom Xgeva.
- Za vsa obravnavana imunoonkološka zdravila je Komisija za razvrščanje opredelila omejitve predpisovanja in izdajanja. Iz naših podatkov je razvidno, da je prepisovanje največkrat omejeno na določeno indikacijsko področje, sledi pa ji omejitev izdajanja, vezana na bolnišnico, ki lahko zdravilo uporablja. S tem se zagotovi večji nadzor nad stroški in usposobljenost rokovanja z zdravilom.

7 LITERATURA

1. WHO. Cancer. <http://www.who.int/cancer/en/> (21.8.2017)
2. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 11th Edition, Elsevier Inc, Pennsylvania, 2006, str. 41-42
3. Onkološki inštitut Ljubljana. Osnovna dejstva o raku. https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/osnovna_dejstva_o_raku/ (21. 8. 2017)
4. Cancer research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer> (21. 8. 2017)
5. Slovenija in rak. Register raka RS. Osnovni epidmiološki podatki o raku. Vsi raki. <http://www.slora.si/documents/11561/64699ef2-8270-4ea1-8642-7eac213238dc> (21. 8. 2017)
6. BioNews Services, LLC. About Immuno-Oncology. <http://immuno-oncologynews.com/immuno-oncology/>. Dostopano: 3. 8. 2016
7. Hoos A. Development of immuno-oncology Drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Apr;15(4):235-47.
8. American Cancer Society. Cancer Immunotherapy. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>. (2. 8. 2016)
9. Pardoll DM The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Apr; 12(4):252-64.
10. Schlom J, Therapeutic cancer vaccines: Currents status and moving forward. *J Natl. Cancer Inst.* 2012; 104:599-613.
11. B. Štrukelj et al *Biološka zdravila. Spletni učbenik za študente farmacije.* Ljubljana, Fakulteta za farmacijo; 2015. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteka/Knjiznica/e-knjige/Biol-zdravila_e-ucbenik.pdf. (4. 8. 2016)
12. K. Perica, J. C. Varela, M. Oelke, J. Schneck, Adoptive T Cell Immunotherapy for Cancer *Rambam Maimonides Med J.* 2015 Jan; 6(1): e0004.
13. Kudrin A. Reimbursement challenges with cancer immunotherapeutics. *Human Vaccines&Immunotherapeutics* 8:9, 1326-1334.
14. Health Technology Assessment international. What is HTA? <http://www.htai.org/htai/what-is-hta.html> (22. 8. 2017)
15. EuroScan. About EuroScan. <https://www.euroscan.org/about-us/> (1. 6. 2017)

16. Horizon Scanning System (HSS) - An Overview
[.http://eprints.hta.lbg.ac.at/586/1/HTA-Projektbericht_002.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/586/1/HTA-Projektbericht_002.pdf). (1. 6. 2017)
17. Nachtnebel A., Geiger-Gritsch S, Hintringer K, Wild C. Scanning the horizon: development and implementation of an early awareness system for anticancer drugs in Austria. *Health Policy*. 2012 Jan;104(1):1-11.
18. JAZMP. Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/> (1. 6. 2017)
19. Pravno-informacijski sistem. Zakon o zdravilih.
<http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6295> (1. 6. 2017)
20. Pravno-informacijski sistem. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo.
<http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11493> (1. 6. 2017)
21. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene
https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_in_zivila!/ut/p/z/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8zizQx8HT08DQw9DIK9XA08jQPNTI0sjQ0M3I30C7IdFQFaL9P6/ (1. 6. 2017)
22. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Razvrščanje zdravil na listo.
https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_posebne_zdravstvene_namene/razvrscanje_zdravil_in_zivil_na_listo/razvrscanje_zdravil_na_listo!/ut/p/z/0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N_Q08_S1CzA0cA90CggzNXIwNDM30C7IdFQG3UxjA/ (1. 6. 2017)
23. Pravno-informacijski sistem. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (1. 6. 2017)
24. U.S. FOOD&DRUG ADMINISTRATION . Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review.
<https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm> (8. 8. 2017)
25. Pravno-informacijski sistem. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO213> (9. 8. 2017)
26. European Medicines Agency. Medicines under evaluation.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp (18. 9. 2016)
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017.

- https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (23. 11. 2016)
28. European Medicines Agency. Find Medicine.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid= (11. 1. 2017)
 29. U.S. Food & Drug Administration. Drugs. Search Drugs@FDA.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (11. 1. 2017)
 30. Centralna baza zdravil.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
 31. Zapisniki komisije za razvrščanje zdravil na listo:
<http://www.zzzs.si/egrativap/C3AC26656FADB67EC1257E0700333D7F>
 32. IMS Institute for Healthcare Informatic, Global Oncology Trend Report, A Review of 2015 an Outlook to 2020. <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/global-oncology-trend-report-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020> (16. 8. 2017)
 33. Maria J. de Miguel-Luken, Immunotherapy-based combinations: current status and perspectives
 34. U.S. Food & Drug Administration. Drugs. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review.
<https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm> (16. 8. 2017)
 35. K. Pauwels, I. Huys, M. Casteels, S. Simoens: Industry Perspectives on Market Access of Innovative Drugs: The Relevance for Oncology Drugs

PRILOGA

Priloga I: Imunoonkološka zdravila iz izbranih kliničnih študij	I
Priloga II: ATC klasifikacija zajetih učinkovin v prvem delu raziskave	X
Priloga III: Vključenost zdravil preko zapisnikov Komisije za razvrščanje	XI
Priloga IV: Baza podatkov o imunoonkoloških zdravilih, registriranih v RS.....	XII

Priloga I: Imunoonkološka zdravila iz izbranih kliničnih študij

UČINKOVINA	TRŽNO IME ZDRAVILA	PODROČJE POTENCIALNE UPORABE ZDRAVIL IZ KŠ	MONOTERAPIJA/ KOMBINACIJA	FAZA KŠ	ATC	SPONZOR KLINIČNE RAZISKAVE
aglatimagene besadenovec (AdV-tk)	ProstAtak	rak prostate	monoterapija	III	x	Advantagene, Inc.
atezolizumab	Tecentriq	ledvični karcinom	kombinacija	III	x	Genentech, Roche
		rak mehurja	monoterapija	III		
		neploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija, kombinacija	III		
		ploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija, kombinacija	III		
		metastaziran rak dojk	kombinacija	III		
		trojno negativen rak dojk	kombinacija	III		

		kronična limfocitna levkemija	kombinacija	II		
		mali limfocitni limfom	kombinacija	II		
avtologno cepivo iz dendritičnih celic	DCVAC/PCa	metastatski na kastriranje odporen rak prostate	kombinacija	III	x	Sotio a.s.
avtologni $\gamma\delta$ T limfociti	ImmuniCell	maligni melanom	monoterapija	II/III	x	TC Biopharm
		nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija	II/III		
		ledvični karcinom	monoterapija	II/III		
avelumab (MSB0010718C)	x	nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija	III	x	EMD Serono, Pfizer
		neoperabilen, lokalno napredujoč ali metastatski adenokarcinom želodca	monoterapija	III		
		neoperabilen, lokalno napredujoč ali metastatski adenokarcinom ezofagalnega sfinktra	monoterapija	III		
		neoperabilen, ponavljajoč se, lokalno napredujoč ali metastatski adenokarcinom želodca ali ezofagalnega sfinktra tretje linije	monoterapija	III		

bavituksimab (PGN401)	x	nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	III	x	Peregrine Pharmaceuticals
bevacizumab	Avastin	ledvični karcinom	kombinacija	III	L01X C07	Hoffmann-La Roche, Novartis
		neploščatocelični nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	III		
blinatumomab	Blincyto	akutna limfoblastna levkemija	monoterapija	III	L01X C19	Amgen
brentuksimab vedotin	Adcetris	Hodgkinov limfom	monoterapija	III	L01X C12	Takeda Pharma A/S
CG0070	x	rak mehurja	monoterapija	III	x	Cold Genesys, Inc.
daratumumab	Darzalex	diseminirani plazmocitom	kombinacija	III	L01X C24	Janssen-Cilag International N.V.
AGS-003	x	napredovali ledvični karcinom	monoterapija	III	x	Argos Therapeutics
dendritične celice z avtologno tumorsko RNA	x	uvealni melanom, monosomsko 3 pozitiven, brez sledi o metastazah	monoterapija	III	x	University Hospital Erlangen
dinutuksimab	Unituxin	metastatske maligne neoplazme v pljučih	kombinacija	II	L01X C16	United Therapeutics Europe Ltd
		metastatski osteosarkom	kombinacija	II		
		ponavljajoč se osteosarkom	kombinacija	II		
dinutuksimab beta	Isqette	nevroblastom	monoterapija	II	x	Aperion Biologics
durvalumab (MEDI4736)	x	ploščatocelični karcinom glave in vratu	monoterapija, kombinacija	III	x	AstraZeneca

		rak urotelija	monoterapija, kombinacija			
		nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija, kombinacija			
elotuzumab	Empliciti	diseminirani plazmocitom	kombinacija	III	x	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
gemogenovatumel-T	Vigil	rak jajčnikov	monoterapija	II/III	x	Gradalis, Inc.
tumorsko cepivo z GMC stimulirajočim faktorjem	GVAX vaccine	predhodno zdravljen metastatski adenokarcinomom trebušne slinavke	kombinacija	II	x	Aduro Biotech
GV1001	x	neoperabilen nedrobnocelični rak pljuč, stadij III	monoterapija	III	x	Kael-GemVax Co., Ltd.
inotuzumab ozogamicin (CMC-544)	x	akutna limfoblastna levkemija	monoterapija	III	x	Pfizer Ltd.
ipilimumab	Yervoy	napredovali ledvični karcinom	kombinacija	III	L01X C11	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
		ponavljajoči se glioblastom	monoterapija, kombinacija	III		
levkocitni interlevkin	Multikine	ploščatocelični karcinom ustne votline ali mehkega neba	kombinacija	III	x	CEL-SCI Corporation
margetuksimab (MGAH22)	x	HER-2 pozitiven rak dojk	kombinacija	III	x	MacroGenics
MOR208	x	difuzni velikocelični B limfom	kombinacija	II/III	x	MorphoSys AG
necitumumab	Portrazza	nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	III	L01X C22	Eli Lilly Nederland B.V.

nelipepimut-S (E75)	NeuVax	rak dojke z nizko ali srednjo stopnjo izražanja HER2	monoterapija	III	x	Galena Biopharma, Inc
nimotuzumab	x	ploščatocelični karcinom požiralnika	kombinacija	III	x	Biotech Pharmaceutical Co., Ltd.
nivolumab	Opdivo	diseminirani plazmocitom	kombinacija	III	L01X C17	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
		hepatocelularni karcinom	monoterapija	III		
		napredovali ledvični karcinom	kombinacija	III		
		ponavljajoči se glioblastom	monoterapija, kombinacija	III		
		možganski tumor	kombinacija	III		
		nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija, kombinacija	III		
		rak požiralnika	monoterapija	III		
		predhodno zdravljen metastatski adenokarcinomom trebušne slinavke	kombinacija	II		
ofatumumab	Arzerra	folikularni limfom	kombinacija	III	L01X C10	Novartis Europharm Ltd
olaratumab	Lartruvo	sarkom mehkih tkiv	kombinacija	III	L01X C27	Eli Lilly Nederland B.V.
patritumab	x	nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	III	x	Daiichi Sankyo Inc.

pembrolizumab (MK-3475, lambrolizumab)	Keytruda	diseminirani plazmocitom	kombinacija	III	L01X C18	Merck Sharp & Dohme Limited
		ploščatocelični karcinom glave in vratu	monoterapija	III		
		metastatski rak glave in vratu	monoterapija, kombinacija	III		
		ponavljajoči se rak glave in vratu	monoterapija, kombinacija	III		
		Hodgkinov limfom	monoterapija	III		
		rak požiralnika	monoterapija	III		
		karcinom ezofagalnega sfinktra	monoterapija	III		
		metastatski trojno negativen rak dojk	monoterapija	III		
želodčni adenokarcinom	monoterapija, kombinacija	III				
adenokarcinom ezofagalnega sfinktra	monoterapija	III				
pertuzumab	Perjeta	rak želodca	kombinacija	III	L01X C13	Roche Registration Ltd
peksastimogene devacirepvec (Pexa-Vec, JX-594)	PexaVec	hepatocelularni karcinom	kombinacija	III	x	SillaJen, Inc.
pidilizumab (CT-011, MDV9300)	x	difuzni velikocelični B limfom	monoterapija	II	x	Medivation
POL-103A	x	melanom	monoterapija	III	x	Polynoma LLC

rilimogene galvacirepvec/ rilimogene glafolivec	PROSTVAC-V/F	metastatski rak prostate	monoterapija, kombinacija	III	x	Bavarian Nordic, Inc.
ramucirumab	Cyramza	hepatocelularni karcinom	monoterapija	III	L01X C21	Eli Lilly Nederland B.V.
rilotumumab (AMG102)	x	rak urotelija	kombinacija	III	x	Amgen
		ponavljajoči se ploščatocelični rak pljuč	monoterapija	II/III		
rituksimab	Rituxan/ MabThera	ploščatocelični rak pljuč, stadij IV	monoterapija	II/III	L01X C02	Roche Registration Ltd
		levkemija	kombinacija	II		
		kronična limfocitna levkemija	kombinacija	II		
		limfocitna levkemija difuzni velikocelični B limfom	kombinacija	II		
sipuleucel-T*	Provenge	B-celični ne-Hodgkinov limfom	kombinacija	II	L03A X17	Dendreon UK Ltd
		metastatski rak prostate	kombinacija	II		
topni 1,3/1,6 betaglukan izoliran iz celične stene patentiranega seva kvaskovk (Saccharomyces cerevisiae)	Imprime PGG	kolorektalni rak	kombinacija	III	x	Biothera
talimogene laherparepvec	Imlygic (T-VEC)	melanom	monoterapija	III	L01X X51	Amgen

tergenpumatumucel-L	HyperAcute-Lung	nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	II/III	X	NewLink Genetics Corporation
		napredovali nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	II/III		
		ponavljajoči se nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	II/III		
TG4010	x	nedrobnocelični rak pljuč	kombinacija	II/III	x	Transgene
trastuzumab	Herceptin	HER-2 pozitiven rak dojke	kombinacija	III	L01X C03	Roche Registration Ltd
		rak želodca	kombinacija	III		
trastuzumab emtansin	Kadcyla	trdi tumorji	kombinacija	II	L01X C14	Roche Registration Ltd
tremelimumab (CP-675,206)	x	ploščatocelični karcinom glave in vratu	monoterapija, kombinacija	III	x	AstraZeneca
		metastatski ali ponavljajoči se PD-L1-pozitiven ali -negativen ploščatocelični karcinom glave in vratu	monoterapija, kombinacija	III		
		rak urotelija	monoterapija, kombinacija	III		
		nedrobnocelični rak pljuč	monoterapija, kombinacija	III		
ublituksimab (TG-1101)	x	kronična limfocitna levkemija	kombinacija	III	x	TG Therapeutics, Inc.
vadastuksimab talirine (SGN-CD33A)	x	akutna mieloična levkemija	kombinacija	III	x	Seattle Genetics, Inc.

vocimagene amiretrorepvec	Toca 511	multiformni glioblastom	kombinacija	II/III	x	Tocagen Inc.
		anaplastičen astroцитom	kombinacija	II/III		

*Zdravilo z učinkovino Sipuleucel-T, ki je bila znano kot prvo tumorsko cepivo registrirano za zdravljenje raka prostate, je bilo 6. 5. 2015 DzP odvzeto zaradi vložene prošnje nosilca za DzP z zdravilom, ki je kot razlog navedel komercialne vzroke.

Priloga II: ATC klasifikacija zajetih učinkovin v prvem delu raziskave

L	Zdravila z delovanjem na novotvorbe	N (št. učinkovin)=
	in imunomodulatorji	
L01	Zdravila z delovanjem na novotvorbe	17
	(citostatiki)	
L01X	Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	17
L01XC	Monoklonska protitelesa	16
<i>L01XC02</i>	<i>rituksimab</i>	
<i>L01XC03</i>	<i>trastuzumab</i>	
<i>L01XC07</i>	<i>bevacizumab</i>	
<i>L01XC10</i>	<i>ofatumumab</i>	
<i>L01XC11</i>	<i>ipilimumab</i>	
<i>L01XC12</i>	<i>brentuksimab vedotin</i>	
<i>L01XC13</i>	<i>pertuzumab</i>	
<i>L01XC14</i>	<i>trastuzumab emtansin</i>	
<i>L01XC16</i>	<i>dinutuksimab</i>	
<i>L01XC17</i>	<i>nivolumab</i>	
<i>L01XC18</i>	<i>pembrolizumab</i>	
<i>L01XC19</i>	<i>blinatumomab</i>	
<i>L01XC21</i>	<i>ramucirumab</i>	
<i>L01XC22</i>	<i>necitumumab</i>	
<i>L01XC24</i>	<i>daratumumab</i>	
<i>L01XC27</i>	<i>olaratumumab</i>	
L01XX	Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	1
<i>L01XX51</i>	<i>talimogene laherparepvec</i>	
L03	Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	1
L03A	Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	1
L03AX	Druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	1
<i>L03AX17</i>	<i>sipuleucel-T</i>	

Priloga III: Vključenost zdravil preko zapisnikov Komisije za razvrščanje

zdravilo	iskano in obravnavano	iskano, a ne obravnavano	vključeno preko zapisnikov
Adcetris	x		
Arzerra	x		
Avastin	x		
Blinicyto		x	
Cyramza	x		
Darzalex	x		
Erbitux			x
Gazyvaro/Gazyva (ZDA)			x
Herceptin	x		
Imlygic		x	
Kadcyla	x		
Keytruda	x		
MabThera/Rituxan (ZDA)	x		
Opdivo	x		
Perjeta	x		
Portrazza		x	
Vectibix			x
Xgeva			x
Yervoy	x		
Zevalin			x

Priloga IV: Baza podatkov o imunoonkoloških zdravilih, registriranih v RS

zdravilo	jakost	FO	vsebina	datum odobritve EMA	prve na odobritve	prve na odobritve FDA	Datum pridobitve DzP v RS	datum razvrstitve bolnišnični zdravil	zadnje na seznam	lista zdravil	datum določitve RC	vrsta RC	RC
Avastin	25 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 1 viala, 100mg/4ml	12.01.2005		26.02.2004	23.04.2012	23.09.2016		B*	2.04.2007	NDC	369,98
	25 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 1 viala, 400mg/16ml	12.01.2005		26.02.2004	23.04.2012	23.09.2016		B*	2.04.2007	NDC	1343,00
Blinicyto	38.5 mcg	prašek za infundiranje	koncentrat raztopino za prašek: 38.5 mcg raztopina: 10 mL	23.11.2015		03.12.2014	25.01.2016	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	15.03.2016	NDC	2853,58
	35 mcg	prašek za infundiranje	koncentrat raztopino za <i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
Adcetris	50 mg	prašek za raztopino za infundiranje	koncentrat za <i>ni podatka</i>	25.10.2012		19.08.2011	21.11.2012	01.11.2013		B*	18.01.2013	NDC	3367,28
Darzalex	20 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 5 ml	20.05.2016		16.11.2015	06.06.2016	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	26.08.2016	NDC	569,27
	20 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 20 ml	20.05.2016		16.11.2015	06.06.2016	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	26.08.2016	NDC	2311,14
Yervoy	5 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 10 ml	13.07.2011		25.03.2011	23.04.2012	05.01.2017		B*	27.09.2011	NDC	4243,90
	5 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 40 ml	13.07.2011		25.03.2011	23.04.2012	05.01.2017		B*	27.09.2011	NDC	16885,53
Portrazza	800 mg	koncentrat za infundiranje	raztopino za 50 ml (16 mg/ml)	15.02.2016		24.11.2015	22.06.2016	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	26.08.2016	NDC	1397,49
Opdivo	10 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 4 ml	19.06.2015		04.03.2015	04.11.2015	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	1.03.2016	NDC	576,77
	10 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 10 ml	19.06.2015		04.03.2015	04.11.2015	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	1.03.2016	NDC	1441,18
Arzerra	100 mg	koncentrat za infundiranje	raztopino za 3 viale z dvema kompletoma	19.04.2010		26.10.2009	23.04.2012	03.04.2015		B*	21.07.2010	NDC	639,29
	1000 mg	koncentrat za infundiranje	raztopino za 1 viala z dvema razširitvenima kompletoma	19.04.2010		26.10.2009	23.04.2012	03.04.2015		B*	22.06.2011	NDC	2090,03
Keytruda	50 mg	prašek za raztopino za infundiranje	koncentrat za x	17.07.2015		04.09.2014	28.07.2015	18.01.2016		B*	4.09.2015	NDC	1805,14
	25 mg/ml	koncentrat za infundiranje	raztopino za 4ml	17.07.2015		04.09.2014	15.12.2016	<i>ni podatka</i>		<i>ni podatka</i>	15.03.2017	NDC	3462,28

Perjeta	420 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 30 mg/ml	04.03.2013	08.06.2012	09.04.2013	05.01.2017	B*	17.05.2013	NDC	3137,50
Cyramza	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 10 ml	19.12.2014	21.04.2014	26.01.2015	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 50 ml	19.12.2014	21.04.2014	26.01.2015	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	10 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 2x10 ml	19.12.2014	21.04.2014	26.01.2015	01.04.2016	B*	1.04.2015	NDC	1206,82
Mabthera	100 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 10 ml (10 mg/ml)	02.06.1998	26.11.1997	23.04.2012	25.11.2016	B*	11.05.2016	NDC	534,51
	500 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	za 50 ml (10 mg/ml)	02.06.1998	26.11.1997	23.04.2012	25.11.2016	B*	11.05.2016	NDC	1319,70
	1400 mg	raztopina za injekcije	11.7 ml (120 mg/ml)	02.06.1998	26.11.1997	18.04.2014	3.4.2015 - 31. 12. 2015	B*	28.07.2014	NDC	2077,90
Imlygic	1x 10e6 PFU/ml	raztopina za injekcije	1 x 10e6 PFU/ml	16.12.2015	27.10.2015	11.02.2016	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
	1x 10e8 PFU/ml	raztopina za injekcije	1 x 10e8 PFU/ml	16.12.2015	27.10.2015	11.02.2016	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>
Herceptin	150 mg	prašek za koncentrat raztopino za infundiranje	za 150 mg	28.08.2000	25.09.1998	23.04.2012	23.09.2016	B*	11.05.2006	NDC	629,18
	600 mg	raztopina za injekcije	5 ml	28.08.2000	25.09.1998	26.09.2013	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	6.12.2013	NDC	2052,60
Kadcyla	100 mg	prašek za koncentrat raztopino za infundiranje	za <i>ni podatka</i>	15.11.2013	22.02.2013	13.12.2013	25.11.2016	B*	1.03.2014	NDC	2058,72
	160 mg	prašek za koncentrat raztopino za infundiranje	za <i>ni podatka</i>	15.11.2013	22.02.2013	13.12.2013	25.11.2016	B*	1.03.2014	NDC	3284,82
Erbitux	2mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 50ml	29.06.2004	12.02.2004	23.04.2012	<i>ni podatka</i>	<i>ni podatka</i>	2.04.2007	NDC	209,04
	5mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 20 ml	29.06.2004	12.02.2004	23.04.2012	23.09.2016	B*	30.05.2007	NDC	209,04
	5mg/ml	raztopina za infundiranje	1 viala po 100 ml	29.06.2004	12.02.2004	23.04.2012	23.09.2016	B*	30.05.2007	NDC	1049,00
Zevalin	1,6 mg/ml	komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje	1viala	16.01.2004	19.02.2002	23.04.2012	01.12.2012	B*	2.04.2007	NDC	10360,77
Vectibix	20 mg/ml	koncentrat za raztopino za infundiranje	viala 5 ml 1x	03.12.2007	27.09.2006	23.04.2012	23.09.2016	B*	19.02.2008	NDC	432,02
Gazyvaro	1000 mg	koncentrat za raztopino za infundiranje	40 ml viala 1x	23.07.2014	01.11.2013	06.08.2014	01.09.2015	B*	15.10.2014	NDC	3997,50
Xgeva	120 mg	raztopina za injiciranje	1 viala	13.07.2011	01.06.2010	23.04.2012	21.12.2012	P100*	4.10.2011	NDC	351,31