

NOVI PRISTOPI K ZDRAVLJENJU TER RAZISKOVANJU RAKA IN DOSTOP DO TEH ZDRAVLJENJ

New approaches to cancer treatment and research and access to them

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med.

Klinika Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

tanja.cufer@klinika-golnik.si

IZVLEČEK

Rak postaja vedno bolj ozdravljiva ali vsaj dobro zazdravljiva kronična bolezen. Večji delež ozdravljenih ali zazdravljenih od raka je v veliki meri posledica novih, sistemskih zdravljenj raka. Uvedba bioloških, predvsem tarčnih zdravil ter tako imenovanega individualiziranega zdravljenja raka, prilagojenega lastnostim vsakega posameznega bolnika in biologiji njegovega raka, sta številne rakave bolezni spremenila v zazdravljive, kronične bolezni. Ta napredek je bil narejen na osnovi intenzivnega bazičnega in kliničnega raziskovanja v onkologiji ter prenosa teh znanj v vsakodnevno klinično prakso in oskrbo bolnikov. Seveda pa je za dobro obvladovanje raka treba bolnikom zagotoviti dostop do novih zdravljenj, ki so uspešno prestala klinična preizkušanja in so bila, na podlagi razpoznane varnosti in učinkovitosti, tudi dana v promet v neki državi. V prispevku obravnavamo nova sistemska zdravljenja raka, način njihovega raziskovanja in uvajanja v vsakodnevno klinično prakso ter dostop do teh zdravil..

Ključne besede: sistemsko zdravljenje raka, tarčna zdravila, klinične raziskave, dostop do novih zdravil

ABSTRACT

Cancer is becoming increasingly curable or at least highly treatable chronic disease. A higher proportion of cured or successfully treated patients with

cancer is largely due to the introduction of novel systemic therapies in treatment of multiple malignancies. The development of new biological, particularly targeted drugs and so-called individualized cancer therapy, tailored to the characteristics of each individual patient and tumor biology, has changed multiple malignancies into highly treatable, chronic diseases. This progress has been made true by intensive basic and clinical research and by transferring these skills and knowledge into routine clinical practice. However, for the effective management of cancer, it is necessary to ensure access to novel therapies, which have successfully passed clinical research and were, based on known safety and effectiveness, approved for use in a particular country/region to cancer patients. Novel systemic therapies of cancer, the method of their research and development, their introduction in daily clinical practice as well as access to these drugs are the subjects of this article.

Keywords: Systemic therapy of cancer, targeted drugs, clinical research, access to new drugs

UVOD

Rak je ena najpogostejših bolezni sodobnega človeka. Njegova pojavnost (incidenca) strmo narašča, zlasti v manj razvitih delih sveta. Razlog strmega porasta rakavih obolenj je predvsem v staranju prebivalstva, kajti rak je bolezen starih ljudi. Dodatna razloga pa sta: pogostejše odkrivanje rakavih obolenj zaradi boljše diagnostike raka in manjše obolenje za drugimi, zlasti prenosljivimi boleznimi ter večje zbolevanje sodobnega človeka za rakom zaradi sodobnega načina življenja in razvad, kot je npr. kajenje. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO, angl. World Health Organization) je leta 2012 po svetu zbolelo za rakom že 14,1 milijona ljudi, umrlo pa jih je zaradi te bolezni 8,2 milijona (Torre et al., 2015). Rak in njegovo obvladovanje postajata glavni javnozdravstveni problem sodobnega sveta. Zato je generalna skupščina Združenih narodov leta 2011 uvrstila problematiko obvladovanja neprenosljivih, kroničnih bolezni, med katere spada tudi rak, na program svojega rednega letnega zasedanja. Sprejete so bile zaveze, ki naj bi zmanjšale umrljivost za rakom do leta 2015 za 25 % (deklaracija WHO). Med te zaveze spada, poleg javnozdravstvenih ukrepov za preprečevanja zbolevanja za rakom, tudi dostop do zgodnje diagnostike in ustreznega zdravljenja raka.

V zadnjih desetletjih sta napredek v diagnostiki in zdravljenju raka spreme-

nila rak iz slabo obvladljive bolezni v danes v visokem deležu ozdravljivo ali vsaj zazdravljivo, kronično bolezen. Danes v razvitem svetu in pri nas ozdravi že več kot polovica obolelih za rakom, pri mnogih bolnikih pa je mogoče rakavo bolezen danes zazdraviti tudi za več let (De Angelis et al., 2014). Večji delež ozdravljenih ali zazdravljenih od raka je v veliki meri posledica novih, tudi sistemskih zdravil raka. Uvedba bioloških, predvsem tarčnih zdravil ter tako imenovanega individualiziranega zdravljenja raka, prilagojenega lastnostim vsakega posameznega bolnika in biologiji njegovega raka, sta številne rakave bolezni spremenila v zazdravljive, kronične bolezni. Ta napredek je bil narejen na osnovi intenzivnega bazičnega in kliničnega raziskovanja v onkologiji ter prenosa teh znanj in spoznanj v vsakodnevno klinično prakso in oskrbo bolnikov. Klinično raziskovanje je tisto, ki prinaša napredek v onkologiji, bolnikom, ki imajo dostop do sodelovanja v raziskavah, pa nudi možnost zgodnjega dostopa do možnih učinkovitih novih zdravil. Seveda pa je za dobro obvladovanje raka treba bolnikom zagotoviti dostop do novih zdravil, ki so že uspešno prestala klinična preizkušanja in so bila, na podlagi razpoznane varnosti in učinkovitosti, tudi dana v promet (registrirana) v neki državi. V tem prispevku obravnavamo nova sistemska zdravljenja raka, način njihovega raziskovanja in uvajanja v vsakodnevno klinično prakso ter dostop do teh zdravil.

Nova sistemska zdravila za raka

Sistemsko zdravljenje raka obsega zdravljenje s citostatiki (kemoterapija), hormonsko zdravljenje in biološko zdravljenje (Čufer, 2007). Zdravljenje s citostatiki se je pričelo uvajati že v sredini prejšnjega stoletja in se je izkazalo za učinkovito pri določenih rakih, kot so: levkemije, limfomi, germinalni raki (rak mod in rak jajčnikov pri mladih) in otroški raki. Z uvedbo kemoterapije so ti raki postali visoko ozdravljivi, ne glede na stadij bolezni, v katerem so bili odkriti. Danes je mogoče ozdraviti kar okoli 90 % bolnikov s temi raki. Drugo zelo učinkovito zdravljenje raka je hormonsko zdravljenje. Hormonsko zdravljenje je bilo v bistvu prvo tarčno zdravljenje raka. Že desetletja poznamo in v rakavih celicah tudi določamo hormonske receptorje, ki so prijemaljšče hormonskih zdravil. Hormonsko zdravljenje za tretjino zmanjša umrljivost za rakom dojk pri bolnicah s hormonsko odvisnim, operabilnim rakom dojk, bolnicam z razsejano boleznijo pa omogoča tudi desetletna preživetja. Prvo visoko učinkovito in varno hormonsko zdravilo za raka dojk tamoksifen se je zapisalo v zgodovino kot eno najbolj učinkovitih zdravil v zgodovini medicine. Po vsem svetu je rešilo življenja tisočim bolnicam s tem rakom.

Največji napredek v sistemskeem zdravljenju raka pa je bil v zadnjih dveh desetletjih narejen z razvojem bioloških zdravil za zdravljenje raka, najprej tarčnih, danes pa tudi imunskih zdravil. Razvoj tarčnih zdravil je omogočilo boljše poznavanje molekularne biologije raka, to je sprememb v rakavi celici ali njeni okolici, ki vodijo rakave celice v nenadzorovano rast, razmnoževanje, zasevanje in nesmrtnost (Šeruga, 2015). Te spremembe so predvsem večja izraženost ali delovanje različnih receptorjev za rastne dejavnike, od receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (angl. Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR), žilnirastni dejavnik(angl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - VEGFR), do prisotnosti različnih genetskih sprememb rakave celice, kot so mutacije, prerazporeditev ali pomnožitve genov, npr. mutacije EGFR, prerazporeditve ALK (angl. Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase) ali pomnožitve HER2 (angl. Human Epidermal growth factor Receptor 2). Mnoge od teh sprememb so prisotne pri številnih rakih različnih organov.

Čeprav je na voljo veliko tarčnih zdravil, pa so samo nekatera od njih "tarčna" v pravem pomenu besede. To pomeni, da so bila razvita na podlagi dobro znane tarče, ki jo je mogoče v rakavem tkivu enostavno in zanesljivo določiti (Čufer, 2007). Takšen predizbor bolnikov, na podlagi molekularnih značilnosti, vodi v veliko večjo učinkovitost tarčnega zdravljenja. Tako se je v zgodovino onkologije kot eno najbolj učinkovitih zdravil že vpisalo proti HER2 usmerjeno monoklonalno zdravilo trastuzumab. S tem zdravilom ne zdravimo vseh bolnic z rakom dojke, ampak le petino bolnic s pomnožitvijo HER2. Pri tako izbranih bolnicah z razsejano boleznijo omogoča zdravilo zelo dolge zazdravitve. Bolnicam z operabilnim HER2-pozitivnim rakom dojke pa omogoča ob sočasni kemoterapiji kar za okoli tretjino več ozdravitev. Proti EGFR usmerjena zdravila so dosegla visoko stopnjo učinkovitosti pri raku pljuč šele potem, ko je bila razpoznana njihova tarča, to so mutacije EGFR (Čufer, 2010). Naslednje zelo učinkovito tarčno zdravilo je zdravilo imatinib, ki je večtarčno. Omogoča več ozdravitev ali pa vsaj dolgotrajno zazdravitev bolnikov z gastrointestinalnimi in stromalnimi tumorji ter bolnikov z določenimi podvrstami levkemij. Žal vsa tarčna zdravila, zlasti tista brez določljive tarče, niso tako zelo uspešna in pogosto ne vodijo v ozdravitev. Med zdravljenjem se namreč nanje pogosto razvije odpornost. Razlog te odpornosti tiči v dejstvu, da so rakave celice pametne in si najdejo drugo signalno pot in drugo genetsko spremembo, ki jim tudi ob določenem tarčnem zdravljenju omogoča nenadzirano rast in razmnoževanje. To danes imenujemo "darwinizem" rakavih celic. Raziskave pa so že pokazale, da lahko, s ponovno določitvijo

molekularnih značilnosti rakave celice, razpoznamo tarče, ki trenutno vodijo rakavo bolezen, in jih ponovno zdravimo z nekim drugim tarčnim zdravilom. Temu rečemo ne samo individualizirano, bolnikovim lastnostim in lastnostim tumorja prilagojeno zdravljenje, ampak precizno zdravljenje. Precizno je tisto zdravljenje, ki se na vsaki točki zdravljenja prilagaja molekularnim značilnostim in evoluciji rakave bolezni pri vsakem posamezniku. Do pred kratkim smo med zdravljenjem nove tarče določali s ponovnim odvzemom rakavega tkiva, danes pa so že razvite metode, ki dovoljujejo določanje molekularnih sprememb v krožeči tumorski DNA. Določanje tarč v sistemskem krvnem obtoku je za bolnika prijaznejše in varneje od ponovnega odvzema krvi.

Novo, pomembno zdravljenje raka v bližnji bodočnosti pa predstavlja imunsko zdravljenje raka. Dolgo smo bili priča več poskusom razvoja bolj ali manj neučinkovitih imunskih zdravil za raka. V zadnjih nekaj letih pa se je zdravljenje s tako imenovanimi zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (angl. Immune Checkpoint Inhibitors - CPI) izkazalo za učinkovito zdravljenje številnih rakov. Ta zdravila zavrejo zavorne kontrolne točke na limfocitih, ki v fazi preoblikovanja imunskega odgovora raka ohromijo delovanje imunskih celic proti raku. Sprostitev teh kontrolnih točk s CPI omogoči imunski odziv limfocitov in drugih imunskih celic proti rakavim celicam in njihovo uničenje (Postow et al., 2015). Zaenkrat je najdlje napredoval razvoj imunskih zdravil, usmerjenih proti kontrolnim točkam CTLA4 (angl. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4), PD-L1 (ang. Programmed cell Death-Ligand 1) in PD-1 (angl. Programmed cell Death protein 1), kot so ipilimumab, nivolumab in pembrolizumab. Ta zdravila so se že izkazala za učinkovita in varna zdravila za zdravljenje melanoma, neploščatoceličnega raka pljuč in raka ledvic. Številna druga imunska zdravila pa so še v kliničnem preizkušanju pri mnogih rakih. Zanimivo je, da na imunsko zdravljenje odgovori okoli tretjina bolnikov z rakom, ne glede na patohistološki tip raka in organ izvora raka. Pomembno pa je, da so te zazdravitev praviloma dolgotrajne. Bolniki, ki odgovorijo na imunsko zdravljenje, pa so zazdravljeni za zelo dolgo, tudi za več let. Velika prednost imunskega zdravljenja raka je v tem, da je to zdravljenje učinkovito tudi pri rakih, kot sta melanom in ploščatocelični rak pljuč, za katere do sedaj ni bilo na voljo učinkovitega sistemskega zdravljenja. Treba pa bo še poiskati molekularni označevalec, na podlagi katerega bomo bolje, vnaprej izbrali bolnike, ki odgovorijo na imunsko zdravljenje raka. S tem bomo neodzivne bolnike obvarovali nepotrebnih neželenih učinkov imunskega zdravljenja raka, družbi pa prihranili finančna sredstva.

Razvoj novih zdravil za raka

Razvoj novih zdravil poteka preko kliničnih raziskav, kar imenujemo klinično preizkušanje zdravil. Podlaga za klinično preizkušanje zdravil so bazične raziskave, ki se izvajajo v laboratorijih, na celičnih kulturah in na živalih. Pred začetkom kliničnega preizkušanja na človeku mora nov način zdravljenja izkazati zahtevano stopnjo varnosti in učinkovitosti na celičnih kulturah oziroma živalih. Na podlagi izjemnega napredka na področju poznavanja biologije raka in zavedajoč se pomena biologije vsakega posameznega tumorja za ustrezno zdravljenje so se v zadnjem desetletju močno razmahnile translacijske raziskave. S translacijskimi raziskavami se briše meja med bazičnimi in kliničnimi raziskavami. Translacijske raziskave omogočajo zelo hiter prenos novih znanj iz laboratorija v rutinsko klinično prakso. Na podlagi poznavanja biologije raka pa omogočajo tudi hiter razvoj učinkovitih bioloških zdravil za raka. Translacijske raziskave zahtevajo zelo tesno sodelovanje vseh strokovnjakov, ki proučujejo in zdravijo raka, od znanstvenikov v laboratorijih, do patologov in kliničnih onkologov (Čufer & Sullivan, 2008).

Poznamo tri vrste kliničnih raziskav, in sicer klinične raziskave faze 1, faze 2 in faze 3. V okviru raziskav faze 1 ugotovimo neželene učinke zdravljenja v preizkušanju in določimo najprimernejši, še varen odmerek za človeka. Seveda se že v tej fazi skrbno beleži tudi učinkovitost zdravljenja. Ta se dokončno potrdi ali ovrže v kliničnih raziskavah faze 2. V raziskavah faze 1 in 2 je vključeno majhno število bolnikov. Praviloma so to bolniki, pri katerih so možnosti standardnega, preverjeno učinkovitega zdravljenja izčrpane in jim vključitev v te raziskave nudi dostop do še enega, možno učinkovitega zdravila. Če se novo zdravljenje v kliničnih raziskavah faze 1 in 2 izkaže za varno (ima sprejemljive neželene učinke) in učinkovito, ga nato preizkusimo v primerjavi s standardnim načinom zdravljenja, v okviru velikih raziskav faze 3, v katere je vključeno veliko bolnikov. Zaželeno je, da je v raziskave faze 3 vključeno več centrov. Takrat govorimo o multicentričnih raziskavah, ki zagotavljajo večjo kredibilnost raziskavam. Če izsledki kliničnih raziskav faze 3 potrdijo boljšo učinkovitost in varnost novega načina diagnostike ali zdravljenja, se ta registrira in uvede v vsakodnevno oskrbo bolnikov.

Hiter razvoj novih, zlasti tarčnih zdravil, ki so učinkovita pri majhnih skupinah bolnikov z določenim molekularnim podtipom raka, pa je prinesel nove izzive tudi pri načinu izvajanja kliničnih raziskav ter pri registraciji novih, tarčnih zdravil. Nemogoče je namreč zagotoviti razvoj npr. proti ALK

preureditvam usmerjenega tarčnega zdravila za raka pljuč v okviru velikih raziskav faze 3, ki zahtevajo vključitev več tisoč bolnikov. Vedeti moramo namreč, da so prerazporeditev ALK prisotne v tumorjih pri samo okoli 4 % bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč in da srečamo npr. v Sloveniji samo okoli deset takšnih bolnikov na leto. Zato sta dve največji agenciji za registracijo zdravil, ameriška FDA (angl. Food and Drug Administration) in evropska EMA (angl. European Medicines Agency), začeli registrirati zdravila že na podlagi raziskav faze 2, seveda pod določenimi pogoji, ki zahtevajo skrbno nadaljnje spremljanje učinkovitosti in varnosti teh zdravil v okviru postregistracijskih raziskav faze 3 in sočutnih programov uporabe zdravila ter ponovno preverbo zdravila po nekaj letih.

Zaradi delitve pogostih rakov, kot je npr. rak pljuč, na redke podtipе tega raka, kot sta npr. EGFR- ali ALK-pozitiven rak pljuč, danes raziskave pogosto izvajamo v obliki tako imenovanih krovnih protokolov (angl. Master Protocol). V njihovem okviru se določijo molekularni podtipi posameznega raka, nato pa se na to gnezdiyo posamezne raziskave faze 2 novih tarčnih zdravil, usmerjenih proti posameznim molekularnim podtipom raka (angl. Umbrella Trials). Drugi pristop pa je klinično preizkušanje določenega tarčnega zdravila pri več rakah hkrati, npr. preizkušanje usmerjenega zdravila proti HER2 pri HER2-pozitivnem raku dojk, raku pljuč in še drugih rakov (angl. Basket Trials). Vsi ti novi načini kliničnih preizkušanj tarčnih zdravil omogočajo hitrejši prenos zdravil v vsakodnevno klinično prakso, zahtevajo pa tudi veliko večji nadzor nad uporabo teh zdravil po registraciji.

Sodelovanje v kliničnih raziskavah prinaša dobrobiti vsakemu posameznemu bolniku in širši družbi (Čufer & Šeruga, 2013). Posameznemu bolniku nudi dostop do novih načinov odkrivanja in zdravljenja raka, še preden so uvedeni v vsakodnevno prakso. Ta dostop je še posebnega pomena za bolnike, pri katerih so standardni načini zdravljenja izčrpani, bolezen pa napreduje. Mnoga danes rutinsko uporabljana učinkovita zdravila za raka, kot je npr. cisplatin, ki danes ozdravi večino bolnikov z napredovalim rakom mod, so pred desetletji številni mladi oboleli dobili prav v okviru kliničnih raziskav in ozdraveli. Ugotovljeno je tudi, da so preživetja bolnikov, ki se zdravijo v centrih, ki izvajajo klinične raziskave in sodelujejo v kliničnih raziskavah, boljša od preživetij drugih bolnikov. To je delno posledica učinkovitejših načinov diagnostike in zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, še bolj pa posledica večjega in boljšega nadzora, ki so ga deležni bolniki v raziskavah. Sodelovanje v kliničnih raziskavah prinaša koristi tudi širši družbi. Preko kliničnih

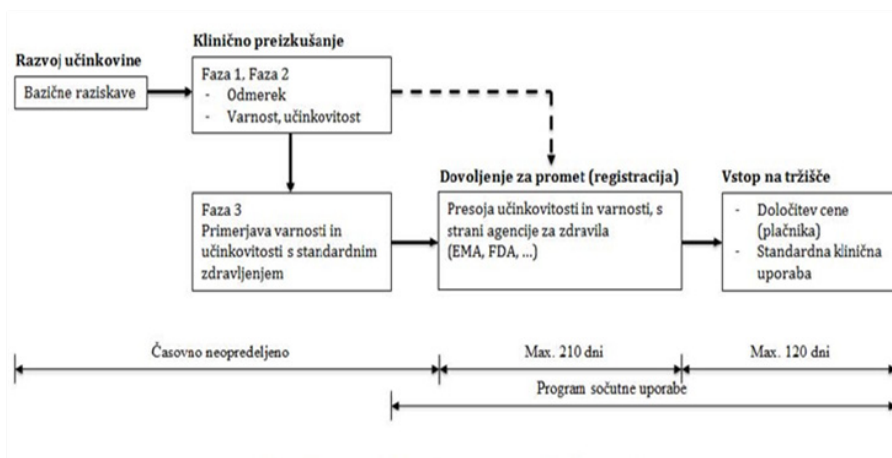
raziskav dobijo onkološki centri in njihovi strokovnjaki veliko mero novega znanja in izkušenj. V takšnih centrih je prenos novih načinov diagnostike in zdravljenja v vsakodnevno prakso hitrejši in uspešnejši. Zaradi ločenega financiranja dela, postopkov in zdravil v okviru kliničnih raziskav pomeni sodelovanje v raziskavah prihranek denarja osnovnega zdravstvenega zavarovanja, ki ga lahko družba preusmeri v izboljšanje standardne oskrbe raka.

Žal je v klinične raziskave, tako pri nas kot po svetu, vključeno veliko premalo bolnikov (Čufer & Šeruga, 2013). V Evropi naj bi bilo v klinične raziskave vključenih le okoli 3 % vseh bolnikov z rakom. Posamezne države, kot je Avstrija, so v zadnjem času močno izboljšale dostop in vključevanje bolnikov v klinične raziskave, kar se bo v bodočnosti gotovo zrcalilo v boljših preživetjih bolnikov z rakom. V Sloveniji je dostop do kliničnih raziskav slab in še vedno je premalo bolnikov vključenih v raziskave. Pozitivno je, da je bila na pobudo delavnice, ki je bila na temo obvladovanja raka organizirana v času slovenskega predsedovanja Evropski uniji leta 2008 na Brdu (angl. Fighting Against Cancer Today - FACT; Čufer & Sullivan, 2008), narejena javno dostopna spletna stran, na kateri je mogoče najti klinične raziskave, v katere se bolniki v Sloveniji lahko vključijo (<http://www.dpor.si>). Ob tem pa ostaja dejstvo, da število predvsem akademskih kliničnih raziskav pada in da je na sploh število raziskav, v katere se lahko vključijo naši bolniki, premajhno (Čufer & Šeruga, 2013). To je posledica premalo sredstev in osebja, namenjenega kliničnoraziskovalnemu delu pri nas. Poleg tega je Slovenija majhna država, z majhnim številom bolnikov, primernih za vključitev v posamezno klinično raziskavo, administrativno delo in stroški izvajanje raziskave pa so povsem primerljivi stroškom v velikih državah. Delno pa je to tudi posledica naše premajhne vključenosti in izkazanega interesa za akademsko raziskovalno delo, zlasti v zadnjem obdobju.

Dostop do novih zdravil za raka

Preden je zdravilo dostopno bolnikom, mora iti skozi vnaprej določene postopke, ki so včasih dolgotrajni (Slika 1). Nova zdravila pridejo na tržišče, ko uspešno prestanejo fazo kliničnega preskušanja, ki lahko traja tudi več let. Temu sledijo pogosto predolgi postopki preizkušanja varnosti in učinkovitosti, saj njihovo uporabo dovoljujejo različne agencije za zdravila. Med temi agencijami sta najbolj znani ameriška FDA in evropska EMA. Dovoljenje za uporabo (registracija) zdravila poteka za vse članice Evropske unije (EU) po centraliziranem postopku, ki ga vodi EMA. Postopek registracije je časovno

omejen, saj naj bi znašal aktivni čas največ sedem mesecev, za zdravila, ki se registrirajo po hitrem postopku, pa celo samo tri mesece. Ko je zdravilo registrirano, se lahko uporablja v vseh članicah EU. Seveda pa za dostop do nekega zdravila ni dovolj, da zdravilo prestane zahteven preizkus varnosti in učinkovitosti v okviru kliničnih raziskav in postopka preverbe ter registracije preko EMA, ampak potrebuje vsak posamezen bolnik plačnika, ki bo zdravilo zanj tudi plačal. Zdravila za zdravljenje raka so tako draga, da si jih ne more plačati posameznik. Zato so ta zdravila že od nekdaj dosegljiva samo preko sistema zdravstvenega zavarovanja (zavarovalnice) ali socialnega sistema (državni proračuni). Različne države imajo različne sisteme zagotavljanja dragih zdravil za raka, ki so praviloma ločeni od sistema zagotavljanja cenejših zdravil za raka, predvsem pa za druge bolezni in stanja (Ades et al., 2014). V Sloveniji imamo še vedno samo en vir zagotavljanja teh sredstev, preko ene same zavarovalnice, ki pa je v bistvu zasnovana in deluje kot socialni sklad. Ta sistem ni optimalen, zagotovo pa ni pripravljen na izzive zagotavljanja vedno novih in dražjih zdravil za raka.



Slika 1: Pot razvoja zdravila in vstopa v standardno klinično prakso

Nova zdravljenja so zaradi stroškov razvoja zdravil vedno dražja in ves svet se srečuje z izzivom, kako bolnikom z rakom v bodoče zagotoviti nova zdravila, ob tem da je dokazano, da je oskrba raka boljša v državah z večjim deležem sredstev, namenjenih zdravju, in z boljšim dostopom do zdravil (Ades et al., 2013). Orodja farmakoekonomike do določene meje nudijo podatke o stroškovni učinkovitosti zdravil, vendar pa je stroškovna učinkovitost zdravlje-

nja lahko zelo različna, v različnih okoljih in državah. Odvisna je namreč od pričakovane življenjske dobe prebivalstva, najpogostejših bolezni in finančnih zmogljivosti določenega okolja. Nenazadnje pa nanjo močno vplivajo tudi zgodovina, kultura in prevladujoča vera vsake posamezne družbe. V Sloveniji je bil vstop novih bioloških zdravil na področju onkologije v prvem obdobju uvajanja teh zdravil okoli leta 2000 zadovoljiv. Čas vstopa novih tarčnih zdravil za raka je bil v Sloveniji večinoma podoben času vstopa v ostalih evropskih državah, z izjemo nekaterih zdravil za parenteralno uporabo (Kos et al., 2008). Zadnji podatki pa niso ohrabrujoči. Čas od registracije zdravila do zagotavljanja plačila zdravila s strani edine državne zavarovalnice se v Sloveniji strmo večja in znaša zadnja leta veliko več od z evropsko direktivo (Directive 89/105/EEC52) priporočenih treh mesecev.

Ob vse večjih stroških za zdravila in seveda povsod po svetu omejenih sredstvih je prišlo s strani vodilnih strokovnih organizacij na področju systemskega zdravljenja raka, kot sta ESMO (angl. European Society for Medical Oncology) in ASCO (angl. American Society of Clinical Oncology), do oblikovanja priporočil oziroma orodij za izdelavo lestvice prednostnih zdravil, glede na klinični pomen nekega novega zdravila. Te lestvice bodo strokovnjakom, bolnikom in zdravstvenim avtoritetam, skupaj s plačniki storitev v posameznih državah, omogočile bolj pregledno in strokovno ustrežnejše zagotavljanje sredstev za nova protirakava zdravila (Cerny et al., 2015). Poleg tega bo treba zagotoviti opuščanje financiranja zastarelih programov in nameniti več sredstev za obvladovanje raka. Za protirakava zdravila je v EU namenjenih samo okoli 5 % vseh sredstev za zdravila in samo okoli 10 % vseh sredstev za raka je namenjenih zdravilom za raka, kar je občutno premalo (Ades et al., 2014). Za protirakava zdravila bo treba v bodoče, tako v svetu kot pri nas, nameniti več sredstev, ob tem pa bo treba poskrbeti za smotrno porabo teh zdravil in nenazadnje tudi za poglobljen pogovor s farmacevtsko industrijo o ceni novih zdravil.

Pomemben način dostopa do novih zdravil so, kot je bilo že povedano, tudi klinične raziskave in vedno bolj programi sočutne uporabe zdravila (Tabela 1). V času, ko je zaključeno klinično preizkušanje zdravila in je zdravilo že v postopku registracije preko FDA ali EMA, proizvajalec zdravila praviloma zagotavlja bolnikom dostop do novega zdravila preko programa sočutne uporabe. V okviru tega programa je predvidena uporaba zdravila za indikacije in pod pogoji, za katere poteka registracija. Zdravilo brezplačno zagotovi proizvajalec zdravila, uvoz zdravila v posamezno državo pa mora odobri-

ti državna agencija za zdravila. Ta postopek se v Sloveniji uporablja, a še vedno premalo. Treba bo še poenostaviti administrativne postopke in proizvajalce zdravil pozvati, da te programe v Sloveniji, kot članici EU, tudi dosledno izvajajo.

Tabela 1: Načini dostopa do novih zdravil

Klinične raziskave
Program sočutne uporabe
Standardna uporaba zdravil

ZAKLJUČEK

Novi načini in pristopi k zdravljenju raka so v zadnjih desetletjih bistveno izboljšali preživetja bolnikov z rakom. Rak postaja kronična bolezen sodobnega človeka, ki jo bo treba dobro obvladovati. Sistemsko zdravljenje z zdravili predstavlja pomemben del obvladovanja tega bremena. V fazi kliničnega preizkušanja je množica tarčnih in imunskih zdravil, ki jih bo treba uvesti v vsakodnevno klinično prakso, jih narediti dostopne vsem bolnikom, ki ta zdravila potrebujejo in jim lahko koristijo, ob tem pa zgotoviti, da jih ne prejme nobenem bolnik, ki bi mu ta zdravila lahko škodila. To pa je ob vse večji incidenci raka in vedno novih zdravil velik izziv za vse družbe in države sveta, tudi za Slovenijo.

LITERATURA

Ades, F., Senterre, C., De Azambuja, E., Sullivan, R., Popescu, R., Parent, F., et al., 2013. Discrepancies in cancer incidence and mortality in its relationship to health expenditure in the European Union member states. *Annals of Oncology*, 24(11), pp. 2897-2902.

Ades, F., Zardavs, D., Senterre, C., De Azambuja, E., Eniu, A., Popescu, R., et al., 2014. Hurdles and delays in access to anti-cancer drugs in Europe. *Ecancermedicalscience*, 8, p. 482.

Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J.M., Sobrero, A., Zielinski, C., et al., 2015. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*, 26(8), pp. 1547-1573.

Čufer, T., 2007a. Tarčno zdravljenje raka. In: 3. dan internistične onkologije, Ljubljana, 26. in 27. 10. 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo, Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za internistično onkologijo, p. 11.

Čufer, T., 2007b. Systemic therapy of cancer: Facts and expectations. *Zdravniški vestnik*, 76(12), pp. 801-806.

Čufer, T. & Sullivan, R., 2008. Researching cancer. In: Coleman, M.P., Alexe, D.M., Albrecht, T., McKee, M., eds. *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, pp. 297-314.

Čufer, T., 2010. Individualizirano sistemsko zdravljenje pljučnega raka: realnost ali utopija. *Onkologija*, 14(2), pp. 111-115.

Čufer, T. & Šeruga, B., 2013. Ovire in izzivi v kliničnem raziskovanju v onkologiji. *Onkologija*, 17(1), pp. 14-16.

De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., et al., 2014. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: result of EURO-CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15(1), pp. 23-34.

Kos, M., Obradovic, M. & Mrhar, A., 2008. Accessibility to targeted oncology drugs in Slovenia and selected European countries. *European Journal of Cancer*, 44(3), pp. 408-418.

Postow, M.A., Callahan, M.K. & Wolchok, J.D., 2015. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), pp. 1974-1983.

Šeruga, B., 2015. Vrste onkoloških tarčnih zdravil. In: Marinček Garič, G., ed. *Tarčna zdravila – trendi in novosti. 42. Strokovni seminar, Zreče 10. in 11. April 2015*. Ljubljana: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, pp. 15-24.

Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., et al., 2015. Global Cancer Statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), pp. 87-108.