



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Farmacija

Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras

Ugnė Jasmontaitė, 5 kursas, 3 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO
BAIGIAMASIS DARBAS

Onkologinių vaistų suvartojimas Lietuvoje

Utilization of Cancer Medicines in Lithuania

Darbo vadovas

doc. dr. Indrė Trečiokienė

Centro vadovas

doc. dr. Kristina Garuolienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: ugne.jasmontaite@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRUMPOS.....	4
SANTRAUKA.....	5
SUMMARY	7
IVADAS.....	9
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1 Onkologinių vaistų apibrėžimas.....	11
1.2 Onkologinių vaistų atsiradimo istorija	11
1.3 Naujų onkologinių vaistų kūrimas	15
1.4 Onkologinių vaistų registracija.....	17
1.5 Onkologinių vaistų farmakoekonominiai aspektai.....	18
1.6 Onkologinių vaistų prieinamumas	20
1.7 Onkologinių vaistų suvartojimo tendencijos Europoje.....	21
2. TYRIMO METODAI	24
2.1 Tyrimo planavimas ir objektas	24
2.2 Duomenų šaltiniai.....	24
2.3 Duomenų atranka.....	26
2.4 Duomenų analizė	26
2.5 Etiniai aspektai ir tyrimo ribotumai.....	27
3. TYRIMO REZULTATAI	28
3.1 Europos vaistų agentūroje registruotų onkologinių vaistų analizė 2014–2024 m. ..	28
3.2 EVA registruotų vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą ir kainyną analizė Lietuvoje 2014–2024 m.	34
3.3 Onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laiko analizė	41
3.4 Onkologinių vaistų prieinamumo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m.	43
3.5 Onkologinių vaistų suvartojimo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m.	45

4. DISKUSIJA	47
IŠVADOS.....	50
REKOMENDACIJOS	51
LITERATŪROS SĄRAŠAS	52

SANTRUMPOS

EVA – Europos vaistų agentūra

VVKT – Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

ATC - anatomicinės-terapinės-cheminės klasifikacijos kodas

ES – Europos Sąjunga

STV – sveikatos technologijų vertinimo procesas

VLK – Valstybinės ligonių kasos

DDD – nustatyta paros dozė

SAM – Sveikatos apsaugos ministerija

Sąvokos:

Onkologiniai vaistai – priešvėžiniai vaistiniai preparatai, gebantys slopinti vėžinių ląstelių augimą ir dauginimąsi.

Nustatyta paros dozė (DDD, angl. Defined Daily Dose) – statistinis matavimo vienetas, nustatytas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), apibrėžiantis rekomenduojamą vaisto paros dozę.

ATC klasifikacija – anatomicinė-terapinė-cheminė vaistų klasifikacijos sistema, pagal kurią vaistai gali būti suskirstyti į grupes, pagal terapines, chemines savybes ar veikimo vietą.

SANTRAUKA

Ugnės Jasmontaitės magistro baigiamasis darbas, darbo vadovė Doc. dr. I. Trečiokienė; Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras. Vilnius – 2026.

Darbo tema: Onkologinių vaistų suvartojimas Lietuvoje 2014-2024 m.

Tyrimo tikslas: Įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius Lietuvoje.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti laikotarpio nuo vaisto registravimo EVA iki prieinamumo Lietuvos rinkoje dinamiką.
2. Nustatyti, kokia dalis 2014-2024 metais EVA registruotų onkologinių vaistų nebuvo prieinami Lietuvos rinkoje.
3. Palyginti, kaip kito onkologinių vaistų prieinamumas 2014-2024 metais Lietuvoje.
4. Palyginti skirtingų terapinių klasių onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius 2014-2024 metais Lietuvoje.

Tyrimo metodai: Atliktas kiekybinis retrospektyvus tyrimas, kuriame analizuotas onkologinių vaistų suvartojimas Lietuvoje 2014-2024 metais. Tyrimo duomenys gauti iš oficialių, viešai prieinamų šaltinių – Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT). Duomenys apdoroti naudojantis Microsoft Excel programa taikant „Pivot“ lenteles ir diagramas. Onkologinių vaistų suvartojimo pokyčiai vertinti miligramais, siekiant parodyti vartojimo tendencijas Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu.

Rezultatai: Tyrimo metu nustatyta, kad 2014-2024 m. Europos vaistų agentūroje (EVA) buvo registruota 213 vaistinių preparatų, iš kurių didžiausia dalis priskiriama L01E, L01F ir L01X terapinėms klasėms. Taip pat nustatyta, kad tik dalis šių vaistų tapo prieinami Lietuvos rinkoje – apie 51% buvo įtraukti į kompensavimo sistemą, o likusi dalis pacientams buvo laikyta neprieinama. Analizės metu nustatyta, kad vidutinis laikotarpis tarp vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki jo įtraukimo į kompensavimo sistemą Lietuvoje siekė 1191 dieną, o tai sudaro prielaidą vaistų patekimo į rinką vėlavimams. Tokie nustatyti skirtumai tarp vaisto registracijos EVA iki realaus prieinamumo pacientams Lietuvoje, leidžia teigti, jog vaisto registracija neužtikrina jo realaus prieinamumo pacientams. Palyginus onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius tiriamuoju laikotarpiu, nustatytas didėjantis vaistų vartojimas, nors ir netolygiai pasiskirstęs tarp skirtingų ATC terapinių

klasių. Didžiausias suvartojimo augimas pastebimas L04A, L01B ir L01X klasėse, o tai rodo spartų inovatyvių gydymo metodų taikymą klinikinėje praktikoje. Gauti rezultatai taip pat atskleidė, kad vaistų prieinamumui ir suvartojimui reikšmingą įtaką daro nacionaliniu lygmeniu priimami sprendimai.

Išvados:

1. Nustatyta, kad laikotarpis nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki vaisto įtraukimo į Lietuvos kompensavimo sistemą viršijo 1000 dienų.
2. Nustatyta, kad 2014-2024 m. pusė EVA registruotų onkologinių vaistų nebuvo prieinami Lietuvoje.
3. Nustatyta, kad onkologinių vaistų prieinamumas Lietuvoje 2014-2024 m. tarp skirtingų ATC terapinių klasių didėjo netolygiai.
4. Nustatyta, kad onkologinių vaistų suvartojimas Lietuvoje 2014-2024 m. didėjo netolygiai ir reikšmingai skyrėsi skirtingose ATC terapinėse klasėse.

SUMMARY

Master thesis of Ugnė Jasmontaitė scientific supervisor doc. Dr. Indrė Trečiokienė. Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Center for Pharmacy and Pharmacology.

Title of thesis: Utilization of cancer medicines in Lithuania 2014-2024.

Aim of the study: To analyze trends in the use of oncology drugs in Lithuania.

Tasks of the research:

1. To determine how long it took for a drug to appear on the Lithuanian market after its approval by the EMA.
2. To find out how many oncology drugs approved by the EMA have not entered the Lithuanian market.
3. To compare how the availability of oncology drugs changed in Lithuania in 2014-2024.
4. To compare changes in the consumption of oncology drugs of different therapeutic classes in Lithuania in 2014-2024.

Methods: A retrospective quantitative study was conducted to analyze the consumption of oncology medicines in Lithuania during the period 2014–2024. The study data were obtained from official, publicly available sources, including the State Medicines Control Agency (VVKI). Data were processed using Microsoft Excel software, applying Pivot tables and charts. Changes in the consumption of oncology medicines were evaluated in milligrams (mg) to reflect consumption trends in Lithuania over the study period.

Results: The study revealed that, during the period of 2014–2024, a total of 213 medicinal products were registered by the European Medicines Agency (EMA), the majority of which were classified within the L01E, L01F, and L01X therapeutic classes. It was also found that only a proportion of these medicines became available on the Lithuanian market, with approximately 50% being included in the reimbursement system, while the remaining part was considered inaccessible to patients. The analysis demonstrated that the average time between EMA registration and inclusion in the reimbursement system in Lithuania was 1,191 days, indicating substantial delays in market access. These observed differences between EMA registration and actual availability to patients in Lithuania suggest that regulatory approval does not guarantee timely patient access. Furthermore, the analysis of oncology drug consumption trends during the study period revealed an overall increase in drug

use; however, this growth was unevenly distributed across different ATC therapeutic classes. The most pronounced increase in consumption was observed in the L04A, L01B, and L01X classes, reflecting the growing implementation of innovative treatment approaches in clinical practice. The findings also indicate that national-level decision-making plays a significant role in determining both the availability and consumption of oncology medicines.

Conclusions:

1. It was determined that the period from the registration of a medicinal product by the European Medicines Agency (EMA) to its inclusion in the Lithuanian reimbursement system exceeded 1000 days.
2. It was determined that, during the period 2014–2024, half of the oncology medicines authorized by the European Medicines Agency were not available in Lithuania.
3. It was established that the availability of oncology medicines in Lithuania during 2014–2024 increased unevenly across different ATC therapeutic classes.
4. It was determined that the consumption of oncology medicines in Lithuania during 2014–2024 increased unevenly and differed significantly across ATC therapeutic classes.

IVADAS

Vėžiniai susirgimai yra antra pagal dažnumą mirties priežastis visame pasaulyje, juos lenkia tik širdies ir kraujagyslių ligos. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) naujaisiais duomenimis, 2022 m. Europoje diagnozuota apie 4,4 milijono naujų onkologinių susirgimų, iš kurių 2 milijonai atvejų baigėsi mirtimi. Lietuvoje, tais pačiais metais nustatyta 16 413 naujų onkologinių susirgimų, iš kurių 8 349 atvejai baigėsi mirtimi. Pagal amžiumi standartizuotą sergamumo rodiklį, onkologiniai susirgimai pasireiškė 287,9 atvejo 100 000 gyventojų (1). Šie skaičiai patvirtina, kad onkologiniai susirgimai išlieka viena pagrindinių sveikatos problemų Europos ir Lietuvos mastu, kas lemia didelį onkologinių vaistų poreikį ir jų suvartojimą.

Atsižvelgiant į augantį onkologinių susirgimų skaičių Lietuvoje, vaistų suvartojimo analizė yra itin svarbi, vertinant sveikatos sistemos pasirengimą efektyviam vėžinių susirgimų gydymui. Tačiau šių vaistų prieinamumą Lietuvoje lemia ne tik medicininė pažanga, bet ir politiniai sprendimai. Kadangi onkologiniai vaistai dažnu atveju yra itin brangūs, jų prieinamumą rinkoje lemia įvairūs veiksniai – vaistų registracijos procedūros, įtraukimas į kompensuojamų vaistų sąrašus, valstybės turimi finansiniai ištekliai ir rinkos poreikiai (2). Šie veiksniai gali tapti esmine kliūtimi pacientų prieigai prie inovatyvaus onkologinių ligų gydymo, o tai gali lemti prastesnius gydymo rezultatus.

Šio tyrimo tikslas - įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius Lietuvoje 2014-2024 metais, remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos didmeninės prekybos duomenimis.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: Įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius Lietuvoje.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti laikotarpio nuo vaisto registravimo EVA iki prieinamumo Lietuvos rinkoje dinamiką.
2. Nustatyti, kokia dalis 2014-2024 metais EVA registruotų onkologinių vaistų nebuvo prieinami Lietuvos rinkoje.
3. Palyginti, kaip kito onkologinių vaistų prieinamumas 2014-2024 metais Lietuvoje.
4. Palyginti skirtingų terapinių klasių onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius 2014-2024 metais Lietuvoje.

Tyrimo metu bus atliekama bendra onkologinių vaistų suvartojimo analizė, siekiant nustatyti pagrindines tendencijas: vartojimo kitimus per dešimtmetį, vaistų prieinamumą ir patekimo į rinką dinamiką.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Onkologinių vaistų apibrėžimas

Šiame darbe onkologiniai vaistai apibrėžiami kaip priešvėžiniai vaistiniai preparatai. Priešvėžiniais vaistais yra laikomi tokie vaistiniai preparatai, kurie geba slopinti vėžinių ląstelių augimą ir dauginimąsi. Gebėjimą slopinti šių ląstelių vystymąsi nulemia vaisto veikimo mechanizmas. Šio proceso metu, vaistas sąveikaudamas su organizme esančiomis vėžinėmis ląstelėmis, gali sutrikdyti ląstelių metabolizmą, DNR replikaciją, mitozę ar užprogramuoti ląstelės žūtį (3). Pagal veikimo mechanizmą onkologiniai vaistai gali būti klasifikuojami į antimetabolitus, su DNR sąveikaujančius vaistus, antitubulino vaistus, molekulinis taikinius veikiančius vaistus, hormonus, monokloninius antikūnus ir kitus biologinius vaistus (4). Toks onkologinių vaistų klasifikavimas gali padėti sekti suvartojimo pokyčius ir kitus rezultatus.

Dauguma chemoterapinių vaistų taip pat yra žinomi kaip vaistiniai preparatai, sudaryti iš citotoksinių medžiagų, kurios geba sukelti citotoksinį poveikį žmogaus organizmui, kurio metu yra pažeidžiamos ne tik vėžinės, bet sveikos greitai besidauginančios organizmo ląstelės. (5) Dėl tos priežasties gydymo metu dažnai pacientams gali pasireikšti alopecija, mielosupresija, pykinimas, kitų organų veiklos sutrikimas ar pakitimas bei dauguma kitų nepageidaujamų reakcijų. (6,7) Vis dėlto, spartėjant mokslo pažangai onkologijos srityje, buvo atrasti nauji vaistai, naudojami taikant tikslinės terapijos ar imunoterapijos gydymo metodus, kurių metu, pacientas gali išvengti nepageidaujamo poveikio, lyginant su chemoterapijos gydymo metodu. (8)

Apžvelgiant onkologinių vaistų atsiradimą ir tobulėjimą, užuomazgas onkologinių susirgimų gydymui galima pastebėti nuo XX a. pradžios, kada pirmą kartą buvo paminėtas chemoterapijos terminas. Ši mokslo pažanga leido onkologiniams vaistams tobulėti iki šių dienų, suteikdama galimybę taikyti įvairius gydymo metodus, personalizuotą gydymą individualiam pacientui, skatino naujų vaistų kūrimą, nepageidaujamų poveikių mažinimą, kas lėmė kokybiškesnį pacientų gydymą (9).

1.2 Onkologinių vaistų atsiradimo istorija

Iki XX a. pradžios vėžio gydymas buvo itin sudėtingas dėl siauro gydymo pasirinkimo. Tačiau, XX a. pradžioje, vokiečių chemikas Paulis Ehrlichas (ang. Paul Ehrlich), atlikdamas bandymus su gyvūnais, siekė atrinkti chemines medžiagas, kurios būtų naudingos infekcinių ligų gydyme. Bandymų metu, mokslininkas pasiūlė idėją, kad cheminės medžiagos gali selektyviai

naikinti patogeninius mikroorganizmus, nekenkdamas sveikoms ląstelėms. Šią koncepciją jis pavadino chemoterapijos terminu 1906-1907 metais. Tai tapo pagrindu onkologinių vaistų vystymuisi. Vėlesnių bandymų metu, 1909 metais, jis pasiūlė „magiškos kulkos“ (angl. magic bullet) vaistą, kuris sugebėtų naikinti užkrėstas žmogaus organizmo ląsteles, nesukeldamas poveikio sveikoms. Vedinas eksperimento rezultatų 1910 metais, jis sukūrė pirmąjį vaistą arsfenaminą (Salvarsan), skirtą sifilio gydymui, kurį pavadino chemoterapiniu preparatu (9,10).

Kiek vėliau kanadiečių kilmės Amerikoje gyvenęs chirurgas Charlesas Brentonas Hugginsas (angl. Charles Brenton Huggins), remdamasis anksčiau atliktais tyrimais pastebėjo, kad slopinant androgenų veiklą taikant chirurginę kastraciją ar estrogenų terapiją yra slopinamas ir prostatos vėžio progresavimas. Pirmieji bandymai prasidėjo 1939 m. ir truko iki pirmos mokslinės publikacijos, paskelbtos 1941 m. Vėžinių susirgimų gydymo kontekste, tai tapo pirmuoju klinikiu įrodymu pagrindusiu hormonų terapijos efektyvumą (9,11).

Nors chemoterapijos terminas buvo pavartotas XX a. pradžioje, chemoterapija, kaip onkologinių susirgimų gydymo metodas praktikoje, pradėta taikyti tik po 1942 metų, kai amerikiečių farmakologas Louis S. Goodman kartu su kolega Alfred Gilman pirmą kartą panaudojo azoto garstyčias limfomos gydymui. Šie bandymai tapo pradžia onkologinės chemoterapijos taikymui (12, 13).

Iki septintojo dešimtmečio vėžiniai susirgimai buvo gydomi chirurginiu būdu ir radioterapija. Stebint gydymo tendencijas buvo nustatyti nekintantys išgyjimo rodikliai. Nuo 1960 m. vėžio gydymui buvo pradėta taikyti kombinuota chemoterapija, leidusi išgydyti įvairius vėžio tipo susirgimus, tokius, kaip Hodžkino limfomą, o kiek vėliau ir krūties vėžį (14). Ši mokslo pažanga 1970 m. tapo prielaida adjuvantinės chemoterapijos atsiradimui, kurios tikslas yra eliminuoti likusias mikrometastazes, stiprinant priešnavikinį poveikį ir apribojant sukliamą toksiškumą sveikiems audiniams (15).

XX a. aštuntajame dešimtmetyje pasireiškė antroji hormonų terapijos klestėjimo banga, nes buvo pakartotinai įvertintas hormonų terapijos, kaip gydymo metodo, potencialas. Remiantis anksčiau atliktais C. B. Hugginso bandymais buvo siekiama sukurti efektyvesnius, stipriau hormonų receptorių veikiančius vaistus. Pirmasis stipriai hormonų receptorių veikiantis vaistas, laikomas hormonų terapijos atstovu, buvo tamoksifenas (16). Nors šis vaistinis preparatas buvo susintetintas 1962 m., tačiau iki plataus jo naudojimo ir įsitvirtinimo rinkoje, turėjo praeiti maždaug dešimtmetis. Iš pradžių buvo manoma, kad tamoksifenas turi veikti kaip kontraceptikas, tačiau pastebėjus, jog vaistas geba stimuliuoti ovuliaciją, o ne ją slopinti, tamoksifenas įgijo svarbų vaidmenį krūties vėžio

valdymo srityje (17). Devintajame dešimtmetyje, atliekant detalesnius tyrimus, buvo įrodyta klinikinė vaisto nauda kovoje su krūties vėžiu, todėl nuspręsta esant ankstyvai vėžio stadijai jį taikyti kaip adjuvantą su kitomis terapijos formomis (18). Atsižvelgiant į pateiktas klininkines gaires, paaiškinančias adjuvantinės hormonų terapijos taikymo principus, gaunantiems šį gydymą pacientams, įvertinus naviko biologines savybes ir recidyvo riziką, rekomenduojama gydymo trukmė iki 10 metų (19). Šis klinikinis pasiekimas lėmė tamoksifeno, dar žinomo pavadinimu „Nolvadex“, išaugusį populiarumą krūties vėžio gydyme (17).

Kitas, esminis proveržis onkologijos srityje, prasidėjo devintojo dešimtmečio pradžioje, kai atliekant įvairius molekulinės ir ląstelinės biologijos tyrimus pasiekti rezultatai leido sukurti specifinius vaistus molekuliniam taikiniam veikti. Vaistui veikiant molekulinį taikinį, buvo pastebėtas gebėjimas sutrikdyti neoplastinius procesus, kurių metu dėl įvairių ląstelėje vykstančių pokyčių ląstelės imdavo nevaldomai dalytis, t.y. daugintis ir plisti audiniuose, įgijusios normalių arba vėžinių savybių. Gebėjimas sutrikdyti šiuos procesus lėmė tikslinės (taikinių) terapijos atsiradimą vėžinių susirgimų gydymo srityje (20). 1997 m. buvo sukurtas rituksimabas, tačiau jis nepelnė tokio didelio populiarumo kaip 1998 m. patvirtintas trastuzumabas, dar žinomas kaip Herceptin. Šis vaistas gebėjo blokuoti HER2 baltymo perteklių esantį kai kurių ląstelių paviršiuje- pavyzdžiui, krūties, išvengiant greitesnio naviko augimo proceso (21). Pradėjus taikyti šį gydymo metodą padidėjo krūties vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo tikimybė. Vis dažniau pavykdavo pasiekti visišką naviko remisiją. Tai leido suprasti kokį svarbų vaidmenį kovojant su piktybiniais navikais gali atlikti žmogaus imuninė sistema. Ši mokslo pažanga tapo tolesnių gydymo metodų tobulėjimo pradžia ir darė įtaką imunoterapijos ir ląstelinės terapijos (CAR-T) atsiradimui (22).

Nors imuninės sistemos vaidmuo kovoje su vėžiu buvo pastebėtas XX a. pradžioje, tačiau tikroji jos era prasidėjo tik po 2010 m., kai FDA 2011 m. patvirtino ipilimumabą – anti-CTLA-4 monokloninį antikūną, kuris dažniausiai taikomas melanomos, inkstų ląstelių karcinomos ar nesmulkią ląstelinio plaučių vėžio gydymui (23). Šis monokloninis antikūnas geba sustiprinti T limfocitų aktyvaciją, slopindamas CTLA-4 receptoriaus signalus, kurie yra atsakingi už imuninį atsaką prieš navikines ląsteles. Tokia ipilimumabo ypatybė leido imuninei sistemai efektyviau atpažinti ir kovoti su vėžinėmis ląstelėmis, o tai pagerino pacientų, sergančių metastazavusia melanoma išgyvenamumo tikimybę, todėl jis buvo pripažintas pirmuoju imunoterapiniu medikamentu, žyminčiu naujos eros pradžią onkologinių susirgimų gydyme. Šis pokytis paskatino tolesnį imunoterapijos tobulėjimą, kuris lėmė PD-1 ir PD-L1 inhibitorių – nivolumabo ir pembrolizumabo sukūrimą, kol tai XXI a. pradžioje peraugo į ląstelinės terapijos CAR-T spartų vystymąsi (22,24).

Imunoterapijos, kaip gydymo metodo, sėkmingumas paskatino tolesnę mokslo pažangą, kuri lėmė ląstelinės CAR-T terapijos atsiradimą. Nors eksperimentai šioje srityje buvo pradėti jau devintajame dešimtmetyje, o pačios ląstelės sukurtos 1990 m., tačiau klinikinis proveržis šioje srityje įvyko 2010 m., kai buvo pastebėtas efektyvumas gydant recidyvuojančius ir refrakterinius B ląstelių piktybinius navikus. Tai apėmė ūminės limfoblastinės leukemijos ir didelių ląstelių limfomos gydymą. Sėkmingų pasiekimų dėka, 2017 m. FDA patvirtino pirmuosius CAR-T ląstelių terapijos atstovus – „Kymriah“ ir „Yescarta“, skirtus leukemijos ir limfomos gydymui. Vėliau šie vaistiniai preparatai paskatino vis naujesnių preparatų atsiradimą. Tačiau nepaisant didelio populiarumo ir pripažinimo, buvo pastebėta nemažai su CAR-T ląstelių terapija kilusių iššūkių, susijusių su nepakankamu saugumo ir veiksmingumo užtikrinimu. Vienas iš iššūkių – pasireiškęs toksiškumas po CAR-T ląstelių imunoterapijos taikymo pacientams, kuriems pasireiškė įvairios komplikacijos – naviko lizės sindromas, naviko neobjektyvus toksiškumas, ar net mirtis. Tačiau, nepaisant kilusių keblumų, ši mokslinė pažanga yra laikoma reikšmingu XXI a. pasiekimu onkologijos srityje. Šis atradimas atvėrė plačias galimybes personalizuoto vėžio gydymo taikymui ir naujų tyrimo kryptų paieškose (25,26).

Lentelė 1. Onkologinių vaistų terapinės grupės

Terapinė grupė	Veikimo mechanizmas/terapijos principas	Vaistų pavyzdžiai
Chemoterapija	Naikina nespecifiškai greitai besidauginančias ląsteles, pažeidžiant jų DNR sintezę ir trikdydama ląstelių dalijimąsi.	Cisplatina, doksorubicinas, fluorouracilas, paklitakselis
Hormonų terapija	Slopina hormonų gamybą arba blokuoja jų saveiką su receptoriais naviko ląstelėms, taip stabdydama jautrių navikų augimą.	Tamoksifenas, letrozolas, anastrozolas, abirateronas
Tikslinė (taikinių) terapija	Veikia konkrečius molekulinis taikinius (pvz., kinazes ar receptorius), atsakingus už naviko augimą ir proliferaciją.	Imatinibas, trastuzumabas, erlotinibas, bevacizumabas, Nilotinibas,
Imunoterapija	Stimuliuoja imuninę sistemą atpažinti ir naikinti vėžines ląsteles arba naudoja modifikuotas imunines ląsteles.	Nivolumabas, pembrolizumabas, ipilimumabas, rituksimabas, CAR-T

Šaltinis: sudaryta autorės pagal literatūros šaltinius (27–30).

Apibendrinus 1 lentelėje pateiktas pagrindines onkologinių vaistų terapines grupes ir jų veikimo principus, 2 lentelėje pateikiama šių vaistų klasifikacija pagal ATC sistemą, leidžianti sistemingai įvertinti jų farmakologinį pasiskirstymą.

Lentelė 2. Onkologinių vaistų ATC klasifikacija

Terapinė grupė	ATC kodas	Farmakologiniai pogrupiai	Veikimo mechanizmas	Vaistai
Chemoterapija	L01A-L01D, dalis L01X	L01A – Alkilinantys agentai L01B – Antimetabolitai L01C – Augaliniai alkaloidai ir jų dariniai L01D – Citotoksiniai antibiotikai L01X – kiti citotoksiniai vaistai	Nespecifiškai veikia greitai besidalijančias ląsteles, sukelia DNR pažeidimus arba stabdo mitozę.	Ciklofosfamidą, Ifosfamidą, Metotreksatą, Fluorouracilą, Paklitakselį, Doksorubiciną, Cisplatiną, Karboplatiną
Hormonų terapija	L02A, L02B, L02BG	L02A – hormonai ir su jais susiję junginiai L02B – hormonų antagonistai L02BG – Aromatazės inhibitoriai	Slopina hormonų poveikį arba sintezę hormonams jautriuose navikuose (pvz., krūties ar prostatos vėžyje).	Tamoksifenas, Letrozolas, Anastrozolis, Bicalutamidas, Abirateronas
Taikinių (tikslinė) terapija	L01E, dalis L01X	L01E – Proteinkinazės inhibitoriai L01X – kiti antineoplastiniai agentai	Veikia specifinius navikinių ląstelių signalinius kelius ar molekulinį taikinius (pvz. EGFR, VEGFR, BCR-ABL).	Imatinibas, Erlotinibas, Gefitinibas, Sunitinibas, Sorafenibas
Imunoterapija	L01XC L03A	L01XC- Monokloniniai antikūnai (PD-1, HER2) L03A- citokinų terapija	Skatina imuninės sistemos atsaką prieš navikines ląsteles, blokuodami imuninės kontrolės taškus arba tiesiogiai atpažindami antigenus.	Pembrolizumabas, Nivolumabas, Ipilimumabas, Trastuzumabas, Rituksimabas

Šaltinis: sudaryta autorės pagal literatūros šaltinius (27–31).

1.3 Naujų onkologinių vaistų kūrimas

Naujų onkologinių vaistų kūrimas yra sudėtingas ir ilgas procesas galintis trukti dešimtmetį pradedant veikliosios medžiagos identifikavimu, baigiant vaisto registravimu rinkoje. Tai lemia ilgai trunkantys ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai. Klinikiniai tyrimai yra neatsiejama naujų vaistų kūrimo proceso dalis, leidžianti įvertinti preparato saugumą, veiksmingumą ir klinikinę naudą pacientams,

gaunamą gydymo proceso metu. Pastaraisiais metais klinikiniai tyrimai onkologijoje reikšmingai evoliucionavo – nuo citotoksinių vaistinių preparatų vertinimo pereita prie molekulinis taikinius veikiančių ir imunoterapinių vaistų tyrimų (32). Šie pokyčiai reikšmingai pakeitė gydymo strategiją – nuo nespecifinio greitai besidalijančių ląstelių naikinimo iki selektyvesnių gydymo metodų, kurie orientuoti į specifinių vėžinių ląstelių veikimą.

Atsižvelgiant į šiuos pokyčius ir technologijų modernėjimą sudėtingi klinikiniai tyrimai yra skirstomi fazėmis, kurios leidžia įvertinti naujai sukurtų vaistų kliniskines savybes skirtingose vaistinio preparato kūrimo etapuose (33). Pirmos fazės metu pagrindiniu tikslu tampa vaisto saugumo, toleravimo ir biologinio aktyvumo vertinimas. Šie aspektai vertinami įtraukiant nedidelę tiriamųjų grupę, kuriems, paskyrus gydymą, yra stebimi rezultatai, daromos išvados apie gydymo toleravimą, maksimalią toleruojamą dozę ir nepageidaujamus poveikius. Antros fazės metu atliekant kliniskus tyrimus siekiama įvertinti vaisto veiksmingumą ir toksiškumą, įtraukiant didesnę tiriamųjų grupę nei pirmos fazės metu. Tokiu būdu galima stebėti ir plačiau analizuoti saugumo profilį, pasireiškiantį toksiškumą. Trečioji fazė pasižymi plataus masto klinikiniais tyrimais, kurių metu lyginamas standartinis gydymas su lyginamuoju gydymu arba placebo. Gauti rezultatai leidžia įvertinti gaunamą klinikinę naudą ir pagrįsti sprendimus dėl vaisto registracijos. Tačiau pastebima, kad nors toks tyrimo modelis prisideda prie spartesnės vaistų registracijos ir patekimo į rinką, tyrėjai susiduria ir su nemažai iššūkių, pavyzdžiui, nežinomas individualaus paciento atsakas į suteiktą gydymą bei didelės sąnaudos. Vis dėlto, nepaisant kylančių iššūkių, technologinė pažanga ir spartus inovatyvių tyrimų atlikimas reikšmingai prisideda prie klinikinių tyrimų trukmės trumpėjimo ir kai kuriais atvejais gali ją sumažinti nuo 12 iki 5 metų (34).

Apibendrinant medicinos technologijų modernėjimą vaistų kūrimo srityje galima išskirti kelias ryškėjančias tendencijas, kurios tiesiogiai veikia klinikinių tyrimų organizavimą. Viena reikšmingiausių krypčių yra imunoterapijos plėtra, leidžianti aktyvuoti paciento imuninę sistemą kovai su navikinėmis ląstelėmis ir pasiekti ilgalaikius gydymo atsakus daliai pacientų. Taip pat vis didesnę reikšmę įgauna personalizuota medicina, paremta individualiomis genetinėmis ir biologinėmis naviko savybėmis, leidžianti taikyti tikslesnius gydymo metodus konkrečioms pacientų grupėms. Molekulinis taikinių identifikavimas ir biomarkerių naudojimas ne tik gerina gydymo efektyvumą, bet ir keičia klinikinių tyrimų dizainą – vis dažniau taikomi adaptaciniai, „basket“ ar „umbrella“ tipo tyrimai. Atsižvelgiant į vyraujančias tendencijas pastebima, kad onkologinių vaistų kūrimas pereina nuo tradicinio, vieno vaisto taikymo modelio visiems pacientams, prie individualizuoto ir biologiniais mechanizmais pagrįstu požiūriu paremto gydymo, kuris gali reikšmingai pagerinti gydymo rezultatus ir optimizuoti klinikinių tyrimų procesą (35).

1.4 Onkologinių vaistų registracija

Vaistinių preparatų patekimo į rinką procesas tarp Europos Sąjungos šalių yra grindžiamas keturiomis registracijos procedūromis – centralizuota, decentralizuota, savitarpio pripažinimo ir nacionaline. Nors šių procedūrų pagrindinė funkcija yra užtikrinti sklandų vaistų patekimą į rinką, tačiau yra pastebimas skirtingas vaistų patekimo į rinką efektyvumas, kuris lemia skirtingus vaistų patvirtinimo terminus. Remiantis Grünwald ir Stargardt analize, vaisto patekimo į rinką sklandumas priklauso ne tik nuo pasirinktos vaisto registracijos procedūros, bet ir nuo šalies viduje vykdomų administracinių procesų trukmės. Visa tai nulemia skirtingus vaistų patekimo į rinką terminus ES šalyse (36). Tuo tarpu Van Norman teigia, kad decentralizuota ir savitarpio pripažinimo procedūra praktikoje neužtikrina greito vaisto registravimo rinkoje. Pasak straipsnio autorės, vaisto registracija dažnai tampa ilgesnė dėl vykstančių diskusijų ir skirtingų mokslinio vertinimo interpretacijų tarp skirtingų šalių (37). Atsižvelgiant į tai, kad centralizuota vaistų registravimo procedūra suteikia leidimą vaistą įvesti į visų ES šalių rinką, galima daryti išvadą, kad tai sumažina administracinių procedūrų vėlavimo tikimybę, todėl vaisto patekimas į ES šalių rinką tampa sklandesnis.

Centralizuota EVA vaistinių preparatų registravimo procedūra yra laikoma pagrindiniu reguliaciniu mechanizmu, lemiančiu visų vaistų, įskaitant ir onkologinių preparatų, patekimą į Europos šalių rinką. Nors šis registracijos metodas laikomas patikimu ir populiariu tarp ES šalių, OECD analizė atskleidžia, kad ne visada yra užtikrinamas greitas vaisto registravimas. Tai lemia ne pats procedūros sudėtingumas, o klinikinių duomenų kokybė ir trūkumas, nes didelė dalis onkologinių vaistų yra pateikiami ankstyvoje bandymų stadijoje, turint ribotus klinikinius įrodymus, todėl agentūra negali įvertinti tikrojo naudos ir žalos santykio. Dėl duomenų trūkumo, EVA yra priversta stabdyti registracijos procedūras, todėl vaistų registravimo termino trukmė ilgėja (38). Kaip nustatyta OECD lyginamajame tyrime, vidutiniškai nuo paraiškos pateikimo iki vaisto registracijos patvirtinimo praėjo 424 dienos EVA ir 216 dienų FDA (39). Atsižvelgiant į ilgus vaistų patvirtinimo terminus Europos kontekste, galima daryti prielaidą, kad tai gali lemti ilgesnį vaistų registravimo procesą ir mažesnę onkologinių vaistų pasirinkimą Lietuvoje.

Vaistų registravimo procesas Lietuvoje yra vykdomas pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą Nr. V-596, kuriame reglamentuojamas vaistinių preparatų, įskaitant onkologinius vaistinius preparatus registravimo procedūrų aprašas ir ženklavimas (40). Registruodamas vaistinį preparatą pareiškėjas VVKT turi pateikti nurodytus dokumentus – užpildytą Europos Komisijos elektroninę paraišką, reikalingus asmeninius ir vaistinio preparato duomenis. Gavusi šiuos dokumentus VVKT atlieka vaistinio preparato vertinimą, kuris apima naudos ir rizikos

santykio vertinimą, dokumentacijos analizę. Kaip nurodyta vaistinių preparatų registravimo taisyklėse, registracijos trukmė gali trukti iki 210 d. Tokia registravimo tvarka yra taikoma visiems vaistiniams preparatams, įskaitant ir onkologinius vaistinius preparatus.

1.5 Onkologinių vaistų farmakoekonominiai aspektai

Sveikatos technologijų vertinimo (STV) procesas atlieka svarbų vaidmenį sprendžiant vaistų prieinamumo klausimus. Pagrindinė STV vykdoma funkcija – įvertinti vaisto klinikinę naudą, saugumą ir finansinį poveikį biudžetui bei, tuo remiantis nuspręsti ar vaistas gali būti prieinamas nacionaliniu lygmeniu. Esant ribotam valstybių biudžetui šis vertinimas tampa vis svarbesnis dėl kasmet augančių inovatyvių vaistų ir medicinos technologijų pasiūlos (41). Europos kontekste STV yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių sprendimų priėmimą dėl vaistų kompensavimo ir kainodaros. Tačiau, vis dar yra pastebima, kad STV procesų efektyvumas tarp ES šalių išlieka nevienodas dėl ribotų žmoniškųjų resursų, kurie lemia lėtesnes administracines procedūras. Atlikus pateiktos mokslinės literatūros analizę, galima teigti, kad nevienodas STV procesų efektyvumas tampa vienu iš administracinių veiksnių, nulemiančių skirtingą vaistų prieinamumo lygį Europos Sąjungos šalyse. Tai tampa esmine priežastimi, lemiančia onkologinių vaistų prieinamumo skirtumus, skirtingus registracijos ir kompensavimo terminus tarp Vidurio ir Rytų Europos šalių (42). Dėl šių skirtumų onkologinių vaistų prieiga pacientams tampa nevienoda, o sprendimo priėmimas dėl jų įtraukimo į kompensavimo sistemas reikšmingai užsitęsia. Remiantis Inotai et al. (2023) atlikta analize nustatyta 12 prioritetinių STV kliūčių, susijusių su pacientų įsitraukimu. Identifikavus tokias kliūtis, kaip – ribotos pacientų ir specialistų žinios, ribotas pacientų įsitraukimas, nepakankamas finansavimas, daroma prielaida, kad tai gali lemti lėtesnį onkologinių vaistų patekimą į rinką, lėtesnius kompensavimo procesus ir vaisto prieinamumą pacientui (43). Šiuo atveju galima daryti išvadą, kad pacientų nepakankamas įsitraukimas tampa socialiniu bei farmakoekonominiu iššūkiu, darančiu įtaką sprendimų priėmimo kokybei. Nepakankamas pacientų ir specialistų įsitraukimas į sveikatos vertinimo procesus gali lemti nepakankamą pacientų realių poreikių atliepimą sprendimo priėmimo metu. Tai leidžia teigti, kad priimti sprendimai dėl onkologinių vaistų kompensavimo ne visada yra priimami atsižvelgiant į socialinę ir klinikinę naudą pacientams. Šios regioninės kliūtys yra būdingos ir Lietuvai, kur yra susiduriama su ribotais žmogiškaisiais ištekliais, lemiančiais ilgus vaistų registracijos, kompensavimo procesus, trunkančius ilgiau nei 900 dienų (44). Šiame kontekste Lietuvos situacija atspindi literatūroje aprašomas tendencijas, kurios būdingos mažos rinkos šalims. Šie veiksniai ilgalaikėje perspektyvoje gali tapti pagrindiniu aspektu, ribojančiu pacientų prieigą prie onkologinių vaistų ir inovatyvių gydymo galimybių šalyje.

Kainodara yra vienas svarbiausių farmakoekonominių veiksnių, lemiančių ar inovatyvios gydymo technologijos ir vaistai bus tiekiami mažos rinkos šalyse, tokiose kaip Lietuva ar kitos Baltijos šalys. Pasak Godman et al. (2021) aukšta onkologinių vaistų kaina lemia ne tik prieinamumo skirtumus tarp ES šalių, bet ir pastebi, kad biopanašių ar generinių vaistų atsiradimas sukelia reikšmingą originalaus vaisto kainos kritimą, dėl itin aukštos konkurencijos (45). Remiantis literatūroje aptartais aspektais, pastebima, kad kainodara yra laikoma vienu pagrindiniu ekonominiu veiksniu, formuojančiu vaistų prieinamumo skirtumus ES šalyse. Lietuvos kontekste generinių vaistų, įskaitant ir geriamųjų generinių preparatų, kainodara yra griežtai reglamentuojama, siekiant užtikrinti mažesnes valstybės išlaidas ir konkurencingumą rinkoje. Pagal nustatytą tvarką generinis vaistinis preparatas turi būti 50% pigesnis, nei originalas. Tokia nustatyta tvarka ne tik skatina konkurenciją generinių vaistų srityje, bet ir ženkliai sumažina PSDF lėšų poreikį (46). Tai leidžia daryti išvadą, kad griežtas generinių vaistų kainų reguliavimas yra efektyvi priemonė siekiant taupyti finansinius išteklius. Farmakoekonominiu požiūriu tokia kainodaros sistema užtikrina racionalų finansinių išteklių valdymą šalyje, tačiau sumažina rinkos patrauklumą inovatyvių vaistų gamintojams. Siekiant nustatyti originalių ar generinių vaistų kainas, Lietuva taiko išorinį kainų lyginimą su kitomis ES šalimis, reikalaujant, kad gamintojo kaina nebūtų didesnė nei 95% šalių vidurkio. Tokia politika leidžia sumažinti finansinę naštą valstybei ir padidinti gydymo prieinamumą pacientams, nes sutaupytos lėšos nukreipiamos į naujų vaistų ar technologijų finansavimą, tačiau tai taip pat gali reikšti per mažą grąžą vaistų gamintojams, dėl ko vaistas gali nepatekti į rinką.

Vaistų kompensavimo procedūra yra nemažiau svarbus ekonominis veiksnys, lemiantis tiesioginę pacientų prieigą prie brangių vaistinių preparatų, įskaitant ir onkologinius vaistus. Dalis iš jų yra priskiriami retų ligų gydymui kai klinikinė būklė pasireiškia 5 iš 10 000 žmonių. Tokiu atveju yra suteikiamas retųjų vaistų statusas, skatinantis šių preparatų kūrimą ir prieinamumą (47). Tačiau praktikoje pastebima, kad šiai grupei priskiriami preparatai pasižymi didelėmis gamybos sąnaudomis, ribotais klinikiniais duomenimis ir aukšta kaina, todėl jų finansavimas tampa iššūkiu valstybei. Tai rodo, kad retųjų onkologinių vaistų kompensavimas reikalauja sudėtingų sprendimų priėmimo, tarpusavyje derinant klinikinę naudą ir finansines valstybės galimybes užtikrinant jų kompensavimą. Atsižvelgiant į tai, sprendimai dėl vaistų kompensavimo priimami įvertinus ekonominius, klininius, socialdemografinius ir su liga susijusius veiksnius. Kaip pastebima mokslinėje literatūroje, galimybė kompensuoti vaistinį preparatą didėja, kai yra pasiekiamas mažesnis ICER rodiklis, o vaisto klinikinė nauda yra įrodymais pagrįsta ir pacientui taikomas privalomasis socialinis sveikatos draudimas. Priešingai, didesnis ligos paplitimo dažnis ir numatomas reikšmingas poveikis sveikatos sistemos biudžetui gali riboti kompensavimo galimybes net ir kliniškai veiksmingiems vaistams (48). Europos

šalyse, įskaitant ir Lietuvą, yra taikomi diferencijuoti vaistų kompensavimo lygiai, kurie lemia skirtingą vaistų prieinamumą ir paciento priemokos dydį, tačiau jų taikymas ir struktūra priklauso nuo nacionalinių sveikatos politikos sprendimų.

1.6 Onkologinių vaistų prieinamumas

Nors onkologinių vaistų pasiūla kasmet didėja, jų prieinamumas išlieka netolygiai pasiskirstęs visame pasaulyje. Remiantis Li ir kt. (2024) surinktais duomenimis pastebima, kad didelė dalis naujų onkologinių vaistų laiku buvo įdiegta tik aukštas pajamas generuojančiose šalyse, o mažų ir vidutinių pajamų valstybėse šie vaistai susidurdavo su terminų vėlavimais ir tapdavo prieinami tik po kelerių metų nuo pirmojo FDA ir EVA patvirtinimo (49, 50). Kaip teigiama Nature Reviews Clinical Oncology (2022), pagrindiniu prieinamumą ribojančiu rodikliu laikoma aukšta vaistų kaina. Tai lemia visame pasaulyje vyraujanti sveikatos priežiūros finansavimo nelygybė, kai dėl nepakankamai išvystytos vaistų kompensavimo programos dalį gydymo išlaidų turi padengti pacientas (51). Tačiau šis argumentas labiausiai atspindi mažas ir vidutines pajamas gaunančių pacientų padėtį, todėl tai nėra vienintelis prieinamumą ribojantis veiksnys. Europos Sąjungos šalyse, įskaitant ir Lietuvą, vaistų prieinamumą taip pat nulemia sprendimų dėl vaisto kompensavimo priėmimo trukmė. Taigi, norint ištirti onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius Lietuvoje 2014-2024 m. svarbu atsižvelgti ne tik į medikamentų kainą, bet ir į kompensavimo tvarką.

Vienas iš reikšmingiausių onkologinių vaistų prieinamumą lemiančių veiksnių yra kompensavimo sistemos išsivystymo lygis skirtingose šalyse. Remiantis ESMO Global Consortium (2023) duomenimis, aukštas pajamas generuojančiose šalyse kompensuojamų vaistų sąrašas yra platesnis, nei žemas pajamas generuojančiose šalyse. Tai leidžia daryti prielaidą, kad geresnį pragyvenimo lygį užtikrinančiose šalyse, dauguma chemoterapijoje ar tikslinėje terapijoje naudojamų medikamentų yra kompensuojami, todėl pacientui gydymas tampa finansiškai prieinamas. Lyginant su žemas ar vidutines pajamas generuojančiomis šalimis, yra pastebima, kad kompensuojamų vaistų sąrašas yra siauresnis, todėl gydymui reikalingus vaistus pacientas apmoka savo turimomis lėšomis. Tokios priežastys lemia gydymo nepradėjimą ar atidėjimą ir blogesnius klinikinius rezultatus. Naujai patvirtinti inovatyvūs vaistai taip pat susiduria su kompensavimo tvarkos spragomis ir dažnai nėra kompensuojami, todėl didelei daliai pacientų tampa neprieinami. Tai tik parodo, kad vaisto patvirtinimas šalyje nelemia tolygaus vaisto prieinamumo pacientui. Vis dėlto, tarp aukštas pajamas generuojančių valstybių, platus kompensuojamų vaistų sąrašas neužtikrina praktinio gydymo prieinamumo pacientui, nes tai priklauso ne vien nuo įtrauktų į kompensuojamų vaistų sąrašą medikamentų skaičiaus, bet ir nuo sprendimų priėmimo trukmės, finansinių išteklių (52). Siekiant

įvertinti šių vaistų prieinamumą Lietuvoje, analizuojami duomenys turi apimti ne tik vaistų įtraukimą į kompensuojamų vaistų sąrašą, bet ir kitus veiksnius nulemiančius realias pacientų galimybes gauti gydymą.

Onkologinių vaistų patvirtinimo vėlavimo terminai aktualūs ne tik pasaulinės rinkos kontekste, bet ir Europos Sąjungos šalių kontekste. Per pastaruosius tris dešimtmečius pasaulyje buvo patvirtinti 586 nauji priešvėžiniai vaistai, kurių vėlavimo terminai skirtingose šalyse vidutiniškai truko nuo 18 iki 39,4 mėn. (49). Tokie rezultatai parodo, kad yra susiduriama su nelygiaverte pacientų prieiga prie inovatyvių, naujai sukurtų vaistų. Ši problema aktuali ir Europos Sąjungos šalyse, kur nepaisant centrinio vaistų registravimo, atliekamo Europos vaistų agentūros, taip pat yra susiduriama su vėlavimo terminais. Šią problemą iliustruoja Hofmarcher et. al (2025) straipsnyje pateikti Europos farmacijos pramonės ir asociacijų federacijos duomenys, rodantys, kad sprendimų dėl kompensavimo trukmė tarp ES šalių skiriasi. Trumpiausi terminai pastebimi Vokietijoje – iki 100 dienų, o ilgiausi Lietuvoje – daugiau nei 900 dienų (44). Vėlavimo terminus lemia ES šalių viduje atliekami sveikatos technologijų vertinimo procesai. Lietuvoje šį vertinimą atlieka Valstybinė ligonių kasa, kuri įvertina klinikinį vaisto veiksmingumą, saugumą ir ekonominį pagrįstumą pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr.159 (2002) patvirtintą Vaistų kompensavimo tvarkos aprašą (53). Atsižvelgiant į VLK pateiktą vertinimą ir Kompensavimo komisijos rekomendacijas, galutinį sprendimą dėl vaisto kompensavimo priima Sveikatos apsaugos ministerija. Šie biurokratiniai procesai lemia, kad kai kuriose valstybėse, įskaitant ir Lietuvą, naujų priešvėžinių vaistų prieiga išlieka ribota net po oficialaus EVA patvirtinimo.

1.7 Onkologinių vaistų suvartojimo tendencijos Europoje

Pastaraisiais dešimtmečiais Europos šalyse stebimas reikšmingas onkologinių ligų paplitimo didėjimas, kuris yra tiesiogiai susijęs su augančiais onkologinių vaistų suvartojimo rodikliais. Sparčiai tobulėjančios diagnostikos ir medicinos technologijų galimybės lemia naujų gydymo būdų atsiradimą, o tai prisideda prie ilgesnio pacientų išgyvenamumo ir didesnio gydymo poreikio. Augantį onkologinių vaistų suvartojimą atspindi ir didėjančios vėžio priežiūrai skiriamos išlaidos – Europos Sąjungoje jos sudaro apie 4-8% visų sveikatos priežiūrai skirtų išlaidų (54). Tačiau šalių lygmeniu pastebimas nevienodas šių išlaidų pasiskirstymas. Mažiausios išlaidos stebimos Šiaurės Europos šalyse – Danijoje, Suomijoje, Islandijoje ir Norvegijoje, kur vidurkis siekia apie 4%, tuo tarpu didesnė biudžeto dalis (iki 8%) skiriama Prancūzijoje, Vokietijoje bei Vidurio Rytų Europos šalyse, įskaitant Bulgariją, Lenkiją, Rumuniją ir Lietuvą. Tai sudaro bendrą Europos Sąjungoje onkologinių ligų gydymui skiriamų išlaidų vidurkį, siekiantį 6,9%. Taip pat atsižvelgiant į infliaciją nustatyta, kad

tiesioginės vėžio priežiūrai skirtos išlaidos Europoje daugiau nei padvigubėjo – nuo 54 mlrd. eurų 1995 m. iki 120 mlrd. eurų 2023 m., o tai rodo nuosekliai augantį onkologinių ligų ekonominės naštos didėjimą valstybių biudžetams (54).

Viena iš pagrindinių priežasčių lemiančių onkologinių vaistų suvartojimo augimą Europos Sąjungos šalyse yra spartus inovatyvių technologijų vystymasis ir jų diegimas klinikinėje praktikoje. Didžiausia pažanga siejama su naujų, dideliu veiksmingumu ir plačiu saugumo profiliu pasižyminčių vaistų kūrimu, kuris ypač sparčiai vystosi tikslinės terapijos ir imunoterapijos gydymo metodų taikyme (52). Naujos terapijos iš esmės keičia onkologinių ligų gydymo praktiką ir prisideda prie didėjančio vaistų vartojimo bei išlaidų augimo (55). Tačiau, nepaisant spartaus vaistinių preparatų kūrimo, prieinamumą pacientams ribojančiu veiksniu tampa aukšta kaina, dėl kurios skirtingose šalyse to paties vaisto prieinamumas ir įperkamumas tampa nevienodas. Kaip rodo tendencijos, didesnis naujų vaistų prieinamumas siejamas su ekonomiškai stipresnėmis valstybėmis, kur onkologiniai vaistai yra dažniau kompensuojami ir tampa lengviau prieinami pacientams. Priešingai, ekonomiškai silpnesnėse valstybėse prieinamumas yra ribotas ir brangus pacientams, dėl būtinybės gydymo išlaidas padengti savomis lėšomis. Dėl šių priežasčių inovatyvių vaistų patekimas į rinką laikomas nevienodu Europos šalyse, o tai lemia skirtingus išgyvenamumo rodiklius (52).

Nevienodą onkologinių vaistų prieinamumą iliustruoja konkrečių vaistinių preparatų pavyzdžiai. Trastuzumabo suvartojimo analizė atskleidė, kad Vakarų Europos šalyse šio vaisto įsigijimas ir vartojimas reikšmingai didėjo, o tai rodo augantį pacientų poreikį ir krūties vėžio paplitimo mastą. Tuo tarpu Rytų Europos šalyse ilgą laiką buvo stebimas nepakankamas vaisto įsigijimas, galėjęs sumažinti išgyvenamumo šansus (56). Panašios tendencijos pastebimos analizuojant ir kitų onkologinių vaistų suvartojimą Europos šalyse. Apžvelgiant rituksimabo suvartojimo tendencijas, svarbų vaidmenį šio vaistinio preparato suvartojimo pokyčiuose atlieka biosimiliarų atsiradimas, mažinantis gydymo kaštus ir didinantis gydymo prieinamumą pacientams (57). Šie ir kiti panašūs vaistų suvartojimo pokyčiai leido stebėti ir analizuoti, kaip keitėsi onkologinių vaistų struktūra – nuo senų chemoterapinių vaistinių preparatų vis dažniau yra pereinama prie inovatyvesnių – tikslinei terapijai ar imunoterapijai skirtų vaistinių preparatų. Šie procesai yra glaudžiai susiję su naujų vaistinių preparatų patekimu į rinką, už kurį Europos Sąjungos šalyse atsako Europos vaistų agentūra (EVA) (22, 58).

Europos vaistų agentūra (EVA) yra viena svarbiausių institucijų, reikšmingai prisidedanti prie onkologinių vaistų prieinamumo ir suvartojimo pokyčių Europoje. Ši įstaiga, įvertindama vaistinio preparato saugumą, veiksmingumą ir turimus klinikinius duomenis yra įgaliota priimti sprendimus

dėl vaisto registracijos (59). Nors šis aspektas reikšmingai prisideda prie vaistinių preparatų patekimo į rinką, tai neužtikrina tiesioginio vaisto prieinamumo pacientams. Patvirtinus vaisto registraciją, už tolimesnius sprendimus dėl vaisto kainodaros, kompensavimo ar gydymo taikymo klinikinėje praktikoje nacionaliniu lygmeniu yra atsakinga kiekviena šalis. Ši tvarka gali lemti reikšmingą laiko skirtumą tarp vaisto registracijos iki realaus suvartojimo duomenų.

Kitas, ne mažiau svarbus veiksnys, lemiantis vaistų suvartojimo pokyčius, yra nacionaliniu lygmeniu priimami sprendimai. Čia svarbų vaidmenį atlieka priimami sprendimai dėl sveikatos priežiūrai skiriamų finansų, kompensavimo, vaistų kainodaros bei klinikinės praktikos gairių, kurie gali reikšmingai nulemti vaistų prieinamumą pacientams (60). Taip pat svarbu vadovautis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis, kuriose yra nustatomi gydymo standartai, nulemiantys gydymo ir vaisto pasirinkimus.

Atsižvelgiant į anksčiau aptartas tendencijas, darančias įtaką vaistų suvartojimui, galima teigti, kad suvartojimas Europos šalyse didėja, tačiau šis augimas nėra vienodai pasiskirstęs visose šalyse. Pastebimus skirtumus nulemia šalyje vyraujančios skirtingos vaistų finansavimo ir kompensavimo galimybės. Šios tendencijos yra aktualios ir Lietuvai, norint įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo, prieinamumo ir patekimo į rinką pokyčius, bei juos nulemiančius veiksnus 2014–2024 metų laikotarpiu.

2. TYRIMO METODAI

2.1 Tyrimo planavimas ir objektas

Baigiamojo darbo rengimo pradžioje buvo atlikta su analizuojama tema susijusios mokslinės literatūros analizė. Apžvelgti moksliniai ir aprašomieji straipsniai, tarptautinių organizacijų ataskaitos, nagrinėjančios onkologinių vaistų atsiradimą, registravimą, suvartojimą, prieinamumą ir išlaidų tendencijas. Informacijos paieškai naudotos tarptautinės duomenų bazės – „PubMed“, „ScienceDirect“, Europos medicininės onkologijos draugijos (ESMO) bei Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (OECD) ataskaitos ir moksliniai straipsniai.

Baigiamojo darbo pradžioje suformuluotas tyrimo tikslas – įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo tendencijas Lietuvoje 2014-2024 metais. Darbo tikslui pasiekti suformuluoti uždaviniai ir pasirinktas retrospektyvus kiekybinis tyrimo metodas. Tyrime naudoti antriniai duomenys.

Tyrimo objektas – onkologinių vaistų suvartojimas Lietuvoje 2014–2024 metų laikotarpiu. Tyrimo metu analizuojami onkologinių vaistų įregistravimo, įtraukimo į kompensuojamų vaistų sąrašą bei pardavimų duomenys, siekiant įvertinti jų suvartojimo pokyčius, prieinamumo ir registravimo tendencijas bei skirtingų terapinių klasių suvartojimo dinamiką.

2.2 Duomenų šaltiniai

Prieš aptariant tyrimo metu naudotus šaltinius svarbu apibrėžti kiekvieno iš jų atliekamas funkcijas bei tarpusavio sąsajas. Vaistinių preparatų patekimas į rinką yra sudėtingas procesas, prasidedantis nuo Europos vaistų agentūros (EVA) registracijos suteikimo vaistiniam preparatui. Ši registracija suteikiama tik nuosekliai įvertinus vaisto veiksmingumą, klinikinę naudą ir saugumą. Tačiau šis registracijos procesas nesuteikia tiesioginės prieigos prie vaistinio preparato pacientui Lietuvoje. Tam, kad vaistas būtų prieinamas šalyje, atliekamas preparato vertinimas nacionaliniu lygiu, kurio metu priimami sprendimai dėl vaisto įtraukimo į gydymo praktiką ir kompensavimo. Vienas iš etapų – vaisto įtraukimas į Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-49 patvirtintą vaistinių preparatų sąrašą. Tolimesniame etape gali būti svarstomas vaistinio preparato įtraukimas į kompensuojamų vaistų kainyną, kuris lemia finansinį prieinamumą pacientams. Šių etapų analizė leidžia įvertinti laikotarpį nuo vaisto registracijos Europos Sąjungoje iki jo realaus prieinamumo Lietuvos pacientams.

Tyrimui naudoti antriniai duomenys, surinkti iš skirtingų šaltinių, siekiant kuo tiksliau įvertinti onkologinių vaistų prieinamumo, suvartojimo ir patekimo į rinką tendencijas Lietuvoje.

Europos vaistų agentūros (EVA) duomenų bazėje (61) identifiкуoti ir išrinkti onkologiniai vaistiniai preparatai, patvirtinti 2014-2024 metų laikotarpiu, nepriklausomai nuo to, ar vaistas laikomas originaliu ar generiniu preparatu. Taip pat nustatytos tikslios registracijos datos Europos Sąjungos šalyse, bei terapinės vaistų indikacijos.

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) viešai prieinamuose parduotų vaistinėms ir ASPI vaistinių preparatų pakuočių duomenyse (62) buvo analizuojami onkologinių vaistų pardavimo rodikliai atspindintys realias suvartojimo tendencijas Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu. Be to, iš šio šaltinio identifiкуotos vaistinių preparatų veikliosios medžiagos, stiprumas ir pakuotės.

ATC/DDD klasifikacijos sistema naudota vaistinių preparatų priskyrimui terapinėms grupėms ir jų analizei pagal ATC kodus. Analizės metu taip pat vertinti ATC kodų klasifikacijos pokyčiai, siekiant tiksliai identifiкуoti jų terapines grupes per visą tiriamąjį laikotarpį.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-49 „Dėl kompensuojamų vaistų sąrašų patvirtinimo“ (su pakeitimais) (63) patvirtintuose vaistinių preparatų sąrašuose nustatytos datos, kada vaistai ar veikliosios medžiagos buvo įtraukti į kompensuojamų vaistų sąrašus.

Valstybinės ligonių kasos (VLK) skelbiamuose kompensuojamųjų vaistų kainynuose buvo identifiкуotos datos, kada konkretūs vaistai buvo įtraukti į kompensavimo sistemą Lietuvoje. Tai leido įvertinti laikotarpius tarp keturių pagrindinių etapų: vaisto registracijos Europos Sąjungoje, įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų sąrašą, įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyną ir tiekimo į Lietuvos rinką pradžios. Tiekimo į rinką pradžia buvo vertinama kaip realus vaisto prieinamumo pacientams etapas.

Lentelė 3. Duomenų šaltinių santrauka

Duomenų šaltinis	Naudoti duomenys	Duomenų panaudojimas tyrime
Europos vaistų agentūra (EVA)	Patvirtintas onkologinių vaistų sąrašas tiriamuoju laikotarpiu, jų registracijos datos Europos Sąjungoje ir terapinės indikacijos.	Onkologinių vaistų registracijos laiko nustatymas.
ATC/DDD klasifikacijos sistema	Vaistinių preparatų ATC kodai.	Onkologinių vaistų priskyrimas terapinėms grupėms.
Lietuvos Respublikos SAM įsakymas Nr. V-49	Vaistų įtraukimo į gydymo praktiką Lietuvoje datos.	Onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laiko nustatymas.
Valstybinė ligonių kasa (VLK)	Įtraukimo į kompensavimo sistemą ir kainyną datos.	Onkologinių vaistų finansinio prieinamumo pacientams nustatymas.
Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVKT)	Identifikuotos vaistinių preparatų veikliosios medžiagos, stiprumas, pakuotės ir pardavimo duomenys Lietuvoje.	Onkologinių vaistų suvartojimo analizė Lietuvoje.

2.3 Duomenų atranka

Tyrime atrinkti 2014-2024 metų laikotarpiu Europos vaistų agentūros (EVA) registruoti onkologiniai vaistiniai preparatai. Į analizę įtraukti visi per tiriamąjį laikotarpį patvirtinti onkologiniai vaistai, nepriklausomai nuo veikliosios medžiagos naujumo, vaisto tipo ar prekinio pavadinimo.

Duomenų atranka buvo vykdoma remiantis EVA duomenų baze, identifikuojant visus per pasirinktą laikotarpį registruotus onkologinius vaistinius preparatus. Vėliau šie vaistai buvo analizuojami pagal VVKT ir VLK pateiktus duomenis, siekiant nustatyti ar jie buvo tiekti Lietuvos rinkoje ir įtraukti į kompensavimo sistemą.

2.4 Duomenų analizė

Duomenų analizė atlikta naudojant „Microsoft Excel“ programą. Duomenų apdorojimui naudotos „Pivot“ lentelės ir diagramos, leidusios susisteminti bei vizualizuoti gautus rezultatus.

Onkologinių vaistų suvartojimas skaičiuotas miligramais (mg), siekiant tiksliau atspindėti vartojimo pokyčius pamečiui. Toks skaičiavimo metodas pasirinktas atsižvelgiant į skirtingas vaistinių preparatų dozes, vartojimo režimus ir indikacijas, todėl DDD metodika šiame tyrime nebuvo taikyta.

Tyrimo metu, siekiant gauti kuo tikslesnę palyginimams ir skaičiavimams skirtą informaciją, onkologinių vaistų stiprumas iš skirtingų veikimo vienetų perskaičiuotas į veikliosios medžiagos stiprumą miligramais remiantis gamintojo pateiktas dokumentais. Pvz. Interferono alfa-2b atveju,

siekiant užtikrinti palyginamumą su kitomis medžiagomis, pateikiamomis masės vienetais, TV buvo konvertuoti į miligramus, naudojant gamintojo nurodytą interferono alfa-2b specifinį aktyvumą (apie $2,6 \times 10^8$ TV/mg baltymo). Atitinkamai 1 milijonas TV atitinka maždaug 0,00385 mg, o dozės buvo perskaičiuotos proporcingai (pvz., 3 milijonai TV $\approx$ 0,0115 mg). Šis perskaičiavimas atspindi apytikslę baltymo masės ekvivalentą ir buvo taikomas tik analitiniais tikslais.

Rezultatų pateikimui sudaryti grafikai ir lentelės, atspindintys onkologinių vaistų vartojimo tendencijas, pokyčius pamečiui bei pasiskirstymą pagal terapines grupes. Taip pat pateiktos lentelės, iliustruojančios vidutinį laikotarpį nuo vaisto registracijos Europos Sąjungoje iki jo atsiradimo Lietuvos rinkoje.

2.5 Etiniai aspektai ir tyrimo ribotumai

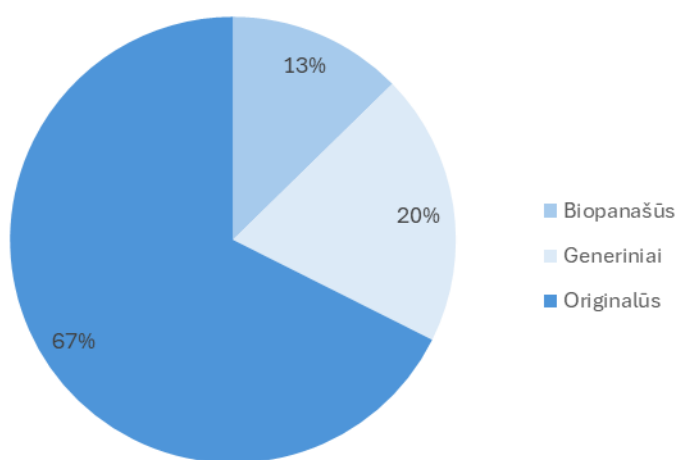
Tyrime naudoti antriniai duomenys gauti iš EVA ir VVKT viešai prieinamų duomenų archyvo, todėl papildomas etikos komiteto leidimas nebuvo reikalingas. Tyrimo metu naudoti duomenys buvo anoniminiai, todėl nebuvo naudojama jokia asmens identifikavimą atskleidžianti informacija. Tyrimas atliktas moksliniais tikslais, laikantis akademinio sąžiningumo principų, užtikrinant tinkamą šaltinių naudojimą ir jų citavimą.

Šis tyrimas turi kelis ribotumus, į kuriuos svarbu atsižvelgti vertinant gautus rezultatus. Analizės metu naudoti agreguoti duomenys, todėl nebuvo galimybės analizuoti individualių pacientų gydymo rezultatų ar klinikinio efektyvumo. Vaistų suvartojimas skaičiuotas miligramais, kas leido įvertinti bendras onkologinių vaistų suvartojimo tendencijas, tačiau riboja galimybę palyginti skirtingų vaistų vartojimą tarpusavyje. Galiausiai, tyrimas remiasi viešai prieinamais administraciniais duomenimis, todėl galimi duomenų netikslumai ar atnaujinimo skirtumai.

3. TYRIMO REZULTATAI

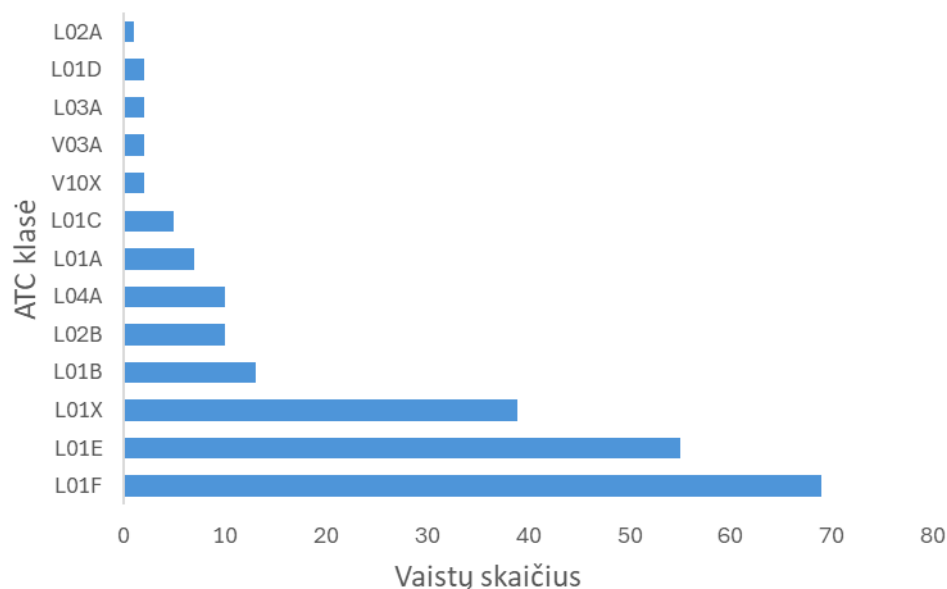
3.1 Europos vaistų agentūroje registruotų onkologinių vaistų analizė 2014–2024 m.

Analizuojant onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius Lietuvoje, svarbu atsižvelgti į vaistų registracijos tendencijas tiriamuoju laikotarpiu. Remiantis Europos vaistų agentūros duomenimis, nustatyta, kad 2014-2024 m. laikotarpiu registruota 213 onkologinių vaistinių preparatų. Detalesnei analizei atlikti, vaistai suskirstyti pagal jų tipą. Nustatyta, kad daugiausiai registruota originalių vaistinių preparatų – 144 (67%), generinių vaistinių preparatų – 42 (20%), biopanašų vaistinių preparatų – 27 (13%).



1 pav. Europos vaistų agentūroje registruotų onkologinių vaistinių preparatų pasiskirstymas pagal tipą (%).

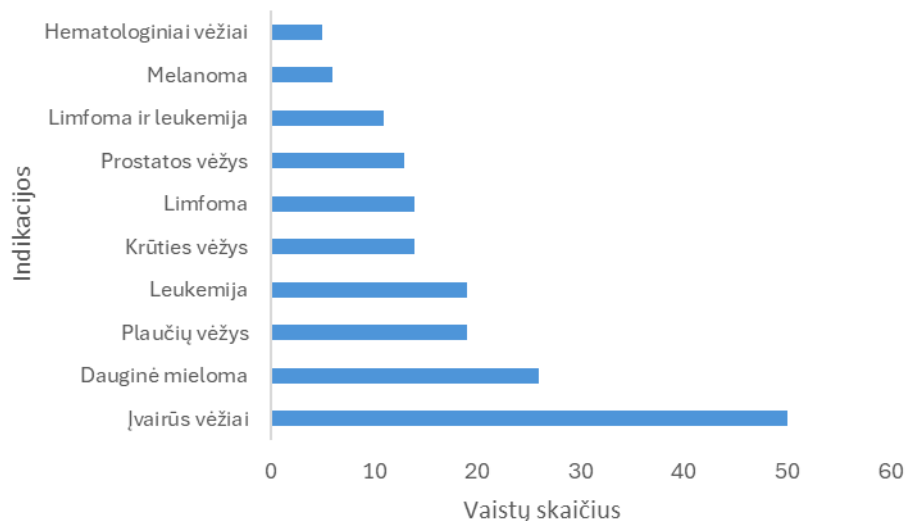
Gauti rezultatai rodo, kad tiriamuoju laikotarpiu didžiausią registruotų vaistų dalį sudarė originalūs vaistiniai preparatai, o mažesnę dalį generiniai ir biopanašūs vaistiniai preparatai. Siekiant įvertinti onkologinių vaistų pasiskirstymą pagal terapines grupes, jie suskirstyti į ATC klases.



2 pav. EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal ATC klases 2014-2024 m.

Iš 2 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad didžiausia dalis visų registruotų vaistų priskiriama L01F (monokloninių antikūnų), L01E (baltymų kinazės inhibitorių) ir L01X (kitų antineoplastinių vaistų) ATC klasėms. Tuo tarpu kitoms ATC terapinėms klasėms priskiriamų vaistų nustatyta mažiau, o jų pasiskirstymas yra netolygus.

Siekiant išsamiau įvertinti registruotų onkologinių vaistų charakteristikas pateikiama pasiskirstymo pagal indikacijas analizė. Toliau minimos indikacijos paremtos EVA turima informacija apie registruotų vaistinių preparatų indikacijas. Taip pat duomenų vertinimui onkologiniai vaistai buvo klasifikuojami į pagrindines onkologinių ligų grupes, pavyzdžiui, plaučių, krūties, prostatos vėžys ir kitos. Siekiant įvertinti vaistų pasiskirstymą pagal indikacijas 2014-2024 m., susisteminti duomenys pateikiami 3 paveiksle.



3 pav. EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal indikacijas

Pateiktame grafike matyti, kad onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal indikacijas išlieka netolygus. Didžiausias EVA registruotų vaistų skaičius priskiriamas „įvairių vėžių“ indikacijai – 50 vaistinių preparatų. Ši grupė apima tokius preparatus, kurie skirti gydyti kelioms skirtingoms onkologinėms indikacijoms. Taip pat didelė dalis vaistų buvo skirti dauginės mielomos gydymui – 26 preparatai, plaučių vėžio ir leukemijos ligų gydymui – 19 preparatų. Mažesnė dalis onkologinių vaistų skirti krūties vėžio, limfomos– 14 preparatų, bei prostatos vėžio – 13 preparatų, gydymui. Mažiausias EVA registruotų vaistų skaičius nustatytas hematologinio vėžio, bei melanomos vėžinių susirgimų gydymui – 6 preparatai.

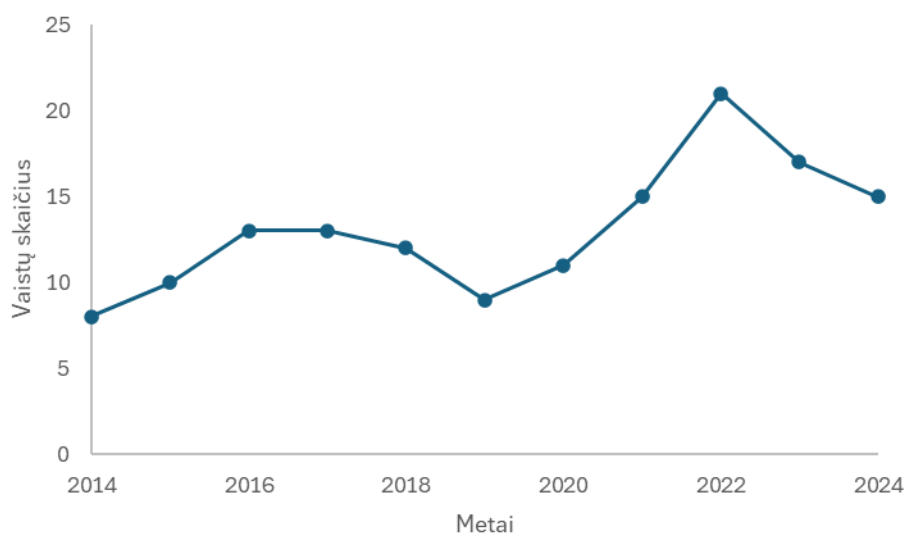
Atsižvelgiant į tai, kad didžiausią visų registruotų vaistų dalį sudarė originalūs vaistiniai preparatai – 144 (67%), tolimesnė analizė, siekiant įvertinti vaistų pasiskirstymą bei registracijos dinamiką pagal ATC klases atliekama tik su šiais preparatais.

Lentelė 4. Originalių onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal metus klasifikuojant į ATC terapines klases 2014-2024 m.

Klasė	Grupė	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Viso (N=213)	
L01A	Alkilinantys antineoplastiniai vaistai				1		1		1	1			4	2.78%
L01B	Antimetabolitai			2					1		1		4	2.78%
L01C	Augalų alkaloidai ir kiti natūralūs produktai			1			1					1	3	2.08%
L01D	Citotoksiniai antibiotikai ir giminingos medžiagos									2			2	1.39%
L01E	Baltymų kinazės inhibitoriai	5	3	4	4	5	4	4	7	3	4	5	48	33.33%
L01F	Monokloniniai antikūnai ir antikūno–vaisto konjugatai	2	3	2	4	3	1	4	3	6	7	7	42	29.17%
L01X	Kiti antineoplastiniai vaistai	1	4	4	2	4	1	2	3	5	3	2	31	21.53%
L02A	Hormonai ir susiję antineoplastiniai preparatai									1			1	0.69%
L02B	Hormonų antagonistai ir susiję preparatai						1	1		1	1		4	2.78%
L04A	Imunosupresantai				1								1	0.69%
V03A	Kiti terapiniai preparatai									1	1		2	1.39%
V10X	Terapiniai radiofarmaciniai preparatai (kiti)				1					1			2	1.39%

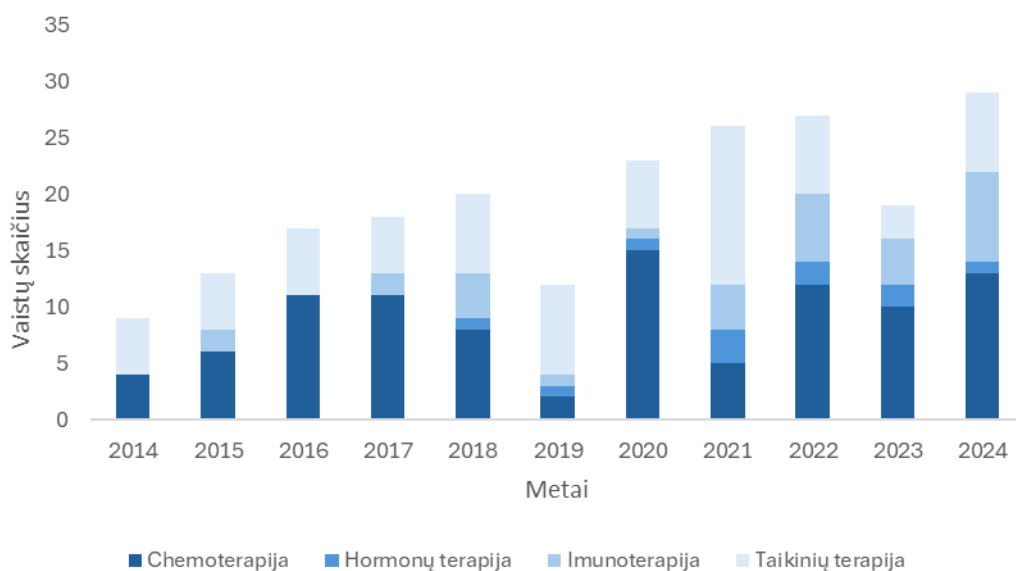
Iš lentelėje pateiktų duomenų galima matyti, kad didžiausia dalis EVA registruotų originalių onkologinių vaistų buvo priskiriama L01E (baltymų kinazės inhibitorių) ATC grupei – 33,3 %, taip pat reikšminga dalis tenka L01F (monokloninių antikūnų) – 29,17 % ir L01X (kitų antineoplastinių vaistų) – 21,53 % ATC grupėms. Tuo tarpu, kitoms ATC klasėms priskiriamų originalių vaistų tiriamuoju laikotarpiu pastebėta mažiau ir jų pasiskirstymas netolygus.

Siekiant parodyti kaip kito registruotų originalių onkologinių vaistų registracijos dinamika tiriamuoju laikotarpiu, rezultatai pateikiami 4 paveiksle.



4 pav. EVA registruotų originalių onkologinių vaistų skaičiaus dinamika 2014-2024 m.

Papildomai vertinant EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymą, 5 paveiksle pateikiama jų analizė pagal terapines grupes 2014–2024 m. laikotarpiu. Tai leidžia įvertinti kokiems gydymo metodams yra priskiriammi EVA registruoti onkologiniai vaistai.



5 pav. EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal terapines klases 2014–2024 m

Iš 5 paveiksle iliustruotų duomenų matyti, kad EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal terapines grupes tiriamuoju laikotarpiu yra netolygus. Nuo tiriamojo periodo pradžios matoma, kad didžiausią registruotų vaistų dalį sudaro chemoterapijai priskiriami vaistiniai preparatai, kurių viso laikotarpio metu nustatyta – 97 preparatai. Reikšmingą dalį taip pat sudaro

taikinių terapijai priskiriami vaistiniai preparatai, kurių nustatyta – 73, bei imunoterapijai priskiriami vaistiniai preparatai, kurių nustatyta – 32. Pastebima, kad imunoterapijai priskiriamų vaistinių preparatų skaičius didėja vėlesniais tiriamojo laikotarpio metais. Tuo tarpu hormonų terapijai priskiriamų vaistų skaičius išlieka mažiausias – 11 preparatų. Atliekant laiko dinamikos analizę pagal metus, matyti, kad bendras EVA registruotų vaistų skaičius išlieka netolygiai didėjantis. Didžiausias registruotų vaistų skaičius fiksuojamas 2024 m. – 29 preparatai, taip pat reikšmingas vaistų skaičius nustatytas 2022 m. laikotarpiu, kai registruoti 27 preparatai. Mažiausias EVA registruotų vaistų skaičius nustatytas 2014 m., kai buvo registruoti 9 vaistiniai preparatai. Šie rezultatai rodo, kad onkologinių vaistų kūrimas yra sudėtingas ir ilgas procesas, kuris koncentruojasi į specifines terapines grupes. Taip pat pastebima, kad inovatyvių gydymo metodų, tokių kaip taikinių terapija ir imunoterapija, svarba laikui bėgant didėja.

Apibendrinant onkologinių vaistų registracijos tendencijas, galima matyti, kad tiriamuoju laikotarpiu EVA daugiausia buvo registruota originalių priešvėžinių preparatų. Atlikta analizė parodė, kad dauguma jų buvo priskiriami kelioms pagrindinėms ATC klasėms: L01E (baltymų kinazės inhibitoriams), L01F (monokloniniams antikūnams) ir L01X (kitiems antineoplastiniams vaistams) terapinėms grupėms. Taip pat įvertinus EVA registruotų vaistų pasiskirstymą pagal terapines grupes, pastebėta, kad didžioji dalis registruotų vaistų buvo priskiriami chemoterapijai ir taikinių terapijai, o mažesnė dalis - hormonų terapijai ir imunoterapijai. Palyginus šių klasių rodiklius su kitų ATC klasių rodikliais, pastebima, kad jose registruotų originalių vaistų skaičius buvo ženkliai mažesnis. Taip pat analizės metu nustatyta, kad EVA registruotų vaistų skaičius per metus kito netolygiai, todėl, kaip iliustruota 4 paveiksle, matomi augimo ir mažėjimo šuoliai. Didžiausias registruotų originalių vaistų skaičius fiksuotas 2022 m., kai buvo užregistruotas 21 originalus vaistinis preparatas. Tuo tarpu mažiausias registruotų vaistų skaičius fiksuotas 2014 m. laikotarpiu – 8 originalūs onkologiniai vaistai. Toks registruotų vaistų pasiskirstymas rodo, kad dauguma naujų preparatų koncentruojasi tam tikrose terapinėse grupėse, o jų pasiskirstymas tarp skirtingų ATC klasių yra nevienodas. Atliekant vaistų pasiskirstymo pagal indikacijas analizę nustatyta, kad šis pasiskirstymas taip pat yra netolygus – didžiausia dalis vaistinių preparatų yra susitelkusi tam tikrose onkologinių indikacijų grupėse, o tai gali būti siejama su didesniu klinikiniu vaistų poreikiu. Priešingai, mažesnis vaistų skaičius kitose indikacijose gali reikšmingai indikuoti ribotas gydymo galimybes ar lėtesnę terapinę pažangą.

3.2 EVA registruotų vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą ir kainyną analizė Lietuvoje 2014–2024 m.

Šiame skyriuje analizuojamas laikotarpis nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki vaistinio preparato įtraukimo į kompensavimo sistemą (63). Tai vienas pagrindinių veiksnių, leidžiančių įvertinti realų pacientų prieinamumą prie naujai sukurtų onkologinių vaistų, nes tik įtraukus vaistą į kompensavimo sistemą, jis tampa finansiškai prieinamas pacientams. Atlikta analizė padeda nustatyti vyraujančius skirtumus tarp vaistų prieinamumo ir įvertinti vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą įtaką pacientų galimybėms gauti gydymą.

3.2.1 Naujų originalių onkologinių vaistų bei veikliųjų medžiagų įtraukimas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą.

Tyrime vaistų prieinamumas apibrėžiamas kaip vaistinio preparato įtraukimas į kompensavimo sistemą Lietuvoje. Toks apibrėžimas pasirinktas atsižvelgiant į tai, kad vien vaisto registracija EVA ar tiekimas Lietuvos rinkai dar neužtikrina realaus vaisto prieinamumo pacientams, nes inovatyvūs onkologiniai vaistai dažnai išlieka neprieinami iki jų įtraukimo į kompensavimo sistemą. Dėl ilgai trunkančių klinikinių tyrimų ir sudėtingų gamybos technologijų onkologiniai vaistai pasižymi itin aukšta kaina, todėl šis aspektas dažnai tampa ribojančiu veiksniu vaistų prieinamumui tarp pacientų. Dėl šios priežasties, gydymo ir vaistų pasirinkimą nulemia valstybės sprendimai dėl kompensavimo. Įtraukus vaistinį preparatą į kompensavimo sistemą, jis tampa finansiškai prieinamas pacientams ar jų grupei, nes visa ar dalis vaisto kainos yra padengiama PSDF lėšomis, kurias skiria valstybė. Todėl šiame tyrime prieinamais vaistiniais preparatais laikomi į kompensavimo sistemą įtrauktos veikliosios medžiagos, o neprieinamais – į kompensavimo sistemą neįtrauktos veikliosios medžiagos.

Atliekant vaistų patekimo į Lietuvos rinką laiko analizę, kai kurie preparatai nebuvo įtraukti formuojant galutinius rezultatus. Tokiems vaistams priskiriami tie preparatai, kurių veiklioji medžiaga buvo registruota anksčiau, o tiriamuoju laikotarpiu registruotas naujas jos prekinis pavadinimas. Taip pat į analizę nebuvo įtraukti atvejai, kai dėl galimų duomenų neatitikimų vaisto įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų sąrašą ar kainyną data Lietuvoje buvo ankstesnė nei registracijos EVA data. Taip galėjo atsitikti tuomet, kai vaistinio preparato veiklioji medžiaga jau buvo registruota ankstesniu neanalizuojamu laikotarpiu kitai indikacijai. Atsižvelgiant į šias aplinkybes, tyrimo eigoje vertinant įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų tvarką, šie preparatai nebuvo įtraukti į laiko analizę ir yra pateikti 5 lentelėje.

Lentelė 5. Onkologiniai vaistiniai preparatai, kurie buvo neįtraukti į dienų skirtumo tarp EVA registracijos ir veikliosios medžiagos įtraukimo į kompensuojamų vaistų sąrašą analizę.

Prekinis pavadinimas	Veiklioji medžiaga	Registruota EVA	Indikacija	Kiti preparatai registruoti anksčiau	Kitų preparatų indikacija
Lenvima	Lenvatinibas	05/28/2015	Skyd liaukės vėžys	Nėra	Nėra
Armisarte	Pemetreksedas	01/18/2016	Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, mezotelioma	Alimta	Mezotelioma, nesmulkialąstelinis plaučių vėžys
Jylamvo	Metotreksatas	03/29/2017	Psoriazinis artritas; Prekursorinių ląstelių limfoblastinė leukemija-limfoma; Psoriazė; Reumatoidinis artritas; Artritas	Nordimet	Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, psoriazė, jaunatvinis idiopatinis artritas
Pazenir	Paklitakselis	05/06/2019	Krūties navikai	Abraxane	Krūties, kasos vėžys, nesmulkialąstelinis plaučių vėžys
Camcevi	Leuprorelinas	05/24/2022	Prostatos vėžys	Eligard	Pažengęs hormonams jautrus prostatos vėžys, lokaliai pažengęs, metastazavęs prostatos vėžys
Finlee	Dabrafenibas	11/15/2023	Hormonams jautrus krūties vėžys	Tafinlar	Melanoma su BRAF mutacija, nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, anaplastinis skyd liaukės vėžys
Inaqovi	Decitabinas/ Cedazuridinas	09/15/2023	Mieloidinė leukemija	Dacogen	Ūminė mieloidinė leukemija
Spexotras	Trametinibas	01/05/2024	Daugialypė mieloma	Mekinist	Melanoma
Mevlyq	Eribulinas	02/09/2024	Krūties navikai, liposarkoma	Nėra	Nėra

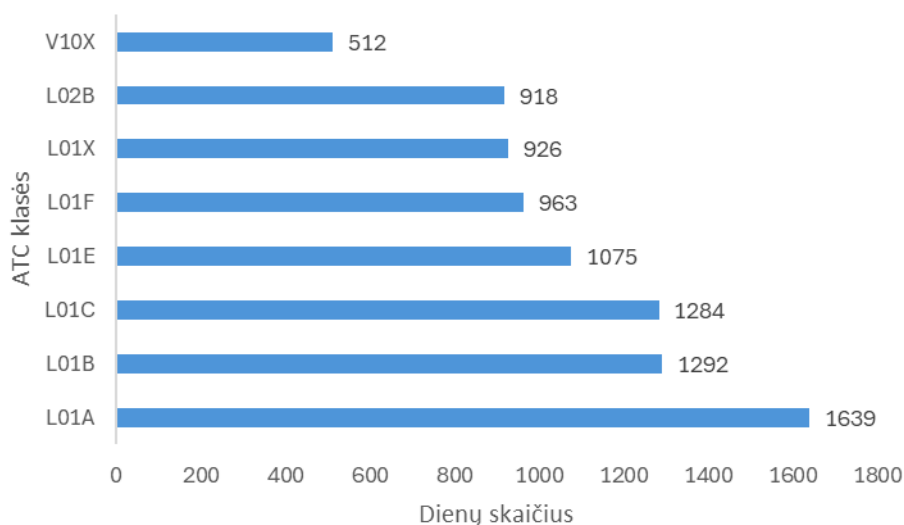
Siekiant įvertinti vidutinę trukmę nuo naujo vaisto registracijos EVA iki jo veikliosios medžiagos įtraukimo į kompensavimo sistemą Lietuvoje, apskaičiuotas vidutinis dienų skaičius, pateikiamas 6 lentelėje.

Lentelė 6. Vidutinis laikas dienomis nuo naujo originalaus vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensavimo sistemą.

Klasė	Grupė	Vidutinis dienų skaičius
L01A	Alkilinantys vaistai	512
L01B	Antimetabolitai	926
L01C	Augalų alkaloidai ir kiti natūralūs produktai	1639
L01E	Baltymų kinazės inhibitoriai	1284
L01F	Monokloniniai antikūnai ir antikūno–vaisto konjugatai	963
L01X	Kiti antineoplastiniai vaistai	1075
L02B	Hormonų antagonistai ir susiję preparatai	918
V10X	Terapiniai radiofarmaciniai preparatai (kiti)	1292
Vidutinis dienų skaičius		1191

** pagal įsakymą Nr. V-49 „Dėl kompensuojamų vaistų sąrašų patvirtinimo“ (su pakeitimais)*

Siekiant tiksliau atskleisti gautus rezultatus, dienų skirtumai tarp skirtingų ATC klasių pateikiami 6 paveiksle.



6 pav. Vidutinis naujų originaliųjų onkologinių vaistų patekimo į kompensavimo sistemą laikas pagal ATC terapines klases (dienomis)

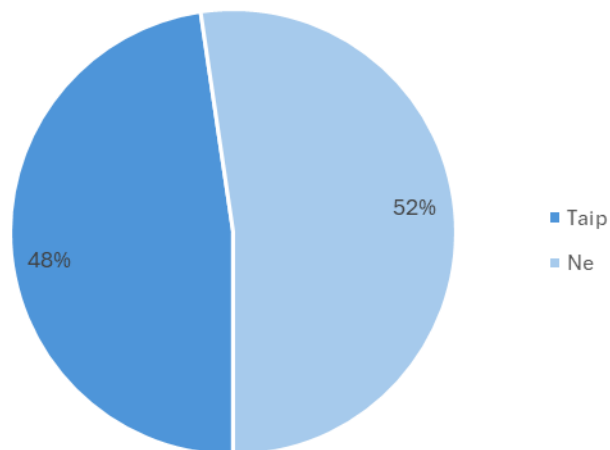
Iš lentelėje pateiktų ir grafike iliustruotų duomenų matyti, kad laikotarpis nuo vaistų registracijos EVA iki įtraukimo į kompensavimo sistemą Lietuvoje tarp skirtingų ATC klasių skiriasi. Analizės metu nustatyta, kad trumpiausias laikotarpis dienomis pastebimas L01A (alkilinančių

vaistų) klasėje – 512 dienų. Tuo tarpu ilgiausias laikotarpis fiksuotas L01C (augalų alkaloidų ir kitų natūralių produktų) klasėje – 1639 kalendorinės dienos. Gauti rezultatai atskleidė, kad įtraukimo į kompensavimo sistemą trukmė tarp skirtingų ATC klasių gali reikšmingai skirtis.

Analizės metu taip pat stebėtos ir kitos ATC klasės bei jų įtraukimo į kompensavimo sistemą trukmė. Ilgiausia trukmė dienomis fiksuota L01E (baltymų kinazės inhibitorių) klasėje – 1284 dienos, bei V10X (terapinių radiofarmacinių preparatų) klasėse – 1292 kalendorinės dienos. Vieni ilgiausių laikotarpių nustatyti taip pat ir L01X (kitų antineoplastinių vaistų) klasėje – 1075 dienos, bei L01F (monokloninių antikūnų ir antikūnų-vaistų konjugatų) klasėje – 963 dienos. Apibendrinus gautus rezultatus, galima daryti prielaidą, kad tokius skirtumus gali lemti šioms klasėms priskiriamų vaistų inovatyvumas, sudėtingesni klinikiniai tyrimai, bei kompensavimo sprendimai.

Iš gautų duomenų taip pat nustatyta, kad vidutinis laikotarpis nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje iki vaisto įtraukimo į kompensavimo sistemą Lietuvoje siekė 1191 dieną, t.y apie 3,3 metų. Lyginant su vaistų patekimo į Lietuvos rinką vidutiniu laikotarpiu, pastebimas reikšmingas 332 dienų skirtumas, parodantis, kad sprendimai dėl įtraukimo į kompensavimo sistemą trunka ilgiau, o tai reikšmingai prailgina laiką iki realaus vaisto prieinamumo pacientams.

Analizės metu taip pat nustatyta, kad ne visi EVA registruoti onkologiniai vaistai buvo įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą Lietuvoje. Apskaičiuota, kad iš visų registruotų onkologinių vaistų – 213 vaistinių preparatų, įtrauktų ir neįtrauktų į kompensavimo sistemą skaičius buvo panašus. Įtrauktų į kompensavimo sistemą onkologinių vaistų nustatyta 102 (48 %), o neįtrauktų į kompensuojamųjų vaistų sąrašą – 112 (52 %). Šie rezultatai rodo, kad šiek tiek daugiau nei pusė naujai registruotų vaistų buvo įtraukti į kompensavimo sistemą Lietuvoje, tačiau beveik tokia pati dalis buvo neįtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Gauti rezultatai iliustruojami 7 paveiksle.



7 pav. EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal įtraukimą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą Lietuvoje 2014–2024 m.

Kaip galima matyti 7 paveiksle, įtrauktų ir neįtrauktų į kompensuojamųjų vaistų sąrašą onkologinių vaistų pasiskirstymas procentiškai išlieka panašus.

Įtrauktiems į kompensuojamųjų vaistų sąrašą onkologiniams vaistams priskiriamos tokios veikliosios medžiagos kaip pemetreksedas (Armisarte, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Baxter), lenvatinibas (Lenvima), sorafenibas (Sorafenib Accord) ir imatinibas (Imatinib Koanaa). Tuo tarpu į kompensuojamųjų vaistų sąrašą neįtrauktiems vaistams priskiriamos tokios veikliosios medžiagos kaip sonidegibas (Odomzo), panobinostatas (Farydak), neratinibas (Nerlynx), binimetinibas (Mektovi).

Onkologinių vaistų įtraukimas į kompensavimo sistemą dar neužtikrina realaus vaistų prieinamumo pacientams, nes šie vaistiniai preparatai turi būti įtraukti ne tik į kompensavimo sistemą, bet ir į kompensuojamųjų vaistų kainyną. Todėl, siekiant įvertinti tiriamuoju laikotarpiu onkologinių vaistų prieinamumo skirtumus, papildomai vertintas ir įtraukimo į kainyną aspektas. Ši analizė parodė, kad realų onkologinių vaistų prieinamumą pacientams lemia ne tik jų registracija EVA, bet ir nacionaliniai sprendimai, tokie kaip įtraukimas į kompensavimo sistemą bei kainodara.

3.3.2. Onkologinių vaistų įtraukimas į kompensuojamųjų vaistų kainyną

Atliekant onkologinių vaistų laiko analizę, buvo vertinamas laikotarpis nuo vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyną. Siekiant įvertinti vyraujančius skirtumus tarp skirtingų vaistų grupių, kiekvienai ATC klasei priskiriami vaistai papildomai

suskirstyti į originalius, generinius ir biopanašius apskaičiuojant kiekvieno iš jų vidutinį dienų skaičių.

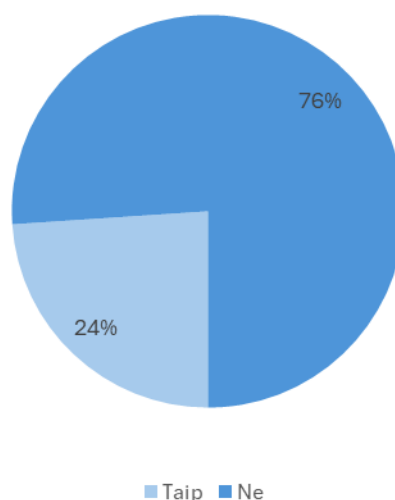
Lentelė 7. Vidutinis laikas dienomis nuo vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyną.

Klasė	Grupė	Vaisto tipas	Vidutinis dienų skaičius
L01A	Alkilinantys vaistai	Originalūs	-
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
L01B	Antimetabolitai	Originalūs	1272
		Generiniai	1683
		Biopanašūs	821
L01C	Augalų alkaloidai ir kiti natūralūs produktai	Originalūs	1905
		Generiniai	307
		Biopanašūs	-
L01D	Citotoksiniai antibiotikai ir giminingos medžiagos	Originalūs	-
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
L01E	Baltymų kinazės inhibitoriai	Originalūs	1758
		Generiniai	572
		Biopanašūs	-
L01F	Monokloniniai antikūnai ir antikūno–vaisto konjugatai	Originalūs	1429
		Generiniai	589
		Biopanašūs	1455
L01X	Kiti antineoplastiniai vaistai	Originalūs	1186
		Generiniai	1121
		Biopanašūs	763
L02A	Hormonai ir susiję antineoplastiniai preparatai	Originalūs	-
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
L02B	Hormonų antagonistai ir susiję preparatai	Originalūs	1240
		Generiniai	708
		Biopanašūs	-
L04A	Imunosupresantai	Originalūs	96
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
V03A	Kiti terapiniai preparatai	Originalūs	-
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
V10X	Terapiniai radiofarmaciniai preparatai (kiti)	Originalūs	-
		Generiniai	-
		Biopanašūs	-
Vidutinis dienų skaičius			1057

* pagal įtraukimą į kompensuojamųjų vaistų kainyną., įtraukiamas firminis vaistas, ne veikloji medžiaga. ** „–“ atvejai, kai vidutinis laikotarpis nebuvo apskaičiuotas dėl preparatų neįtraukimo į kainyną.

Iš 7 lentelėje pateiktų duomenų galima matyti, kad vidutinis laikas dienomis nuo vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyną tarp skirtingų ATC klasių ir jų vaisto tipų pasiskirstė netolygiai. Vertinant originalių vaistų laiko analizę, ilgiausias vidutinis laikotarpis nustatytas L01C (augalų alkaloidų ir kitų natūralių produktų) klasės vaistams – 1905 dienos, o trumpiausias L04A (imunosupresantų) klasės vaistams – 96 dienos. Atliekant generinių vaistų laiko analizę, ilgiausias vidutinis laikas dienomis nustatytas L01B (antimetabolitų) klasės vaistams – 1683 dienos, o trumpiausias L01C (augalų alkaloidų ir kitų natūralių produktų) klasės vaistams – 307 dienos. Tarp biopanašiams vaistams priskiriamų preparatų ilgiausias laikas dienomis nustatytas L01F (monokloninių antikūnų ir antikūno–vaisto konjugatų) klasėje – 1455 dienos, o trumpiausias L01X (kitų antineoplastinių vaistų) klasėje – 763 dienos. Kai kuriose terapinėse ATC klasėse vidutinis laikas dienomis nuo vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyno nebuvo apskaičiuotas dėl preparatų neįtraukimo į kompensuojamųjų vaistų kainyną arba jų pašalinimo iš analizės.

Tikslesnis įtrauktų ir neįtrauktų į kompensuojamųjų vaistų kainyną onkologinių vaistų procentinis pasiskirstymas pateiktas 8 paveiksle.



8 pav. EVA registruotų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal įtraukimą į kompensuojamųjų vaistų kainyną Lietuvoje 2014–2024 m.

Iš 8 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad į kompensuojamųjų vaistų kainyną buvo įtrauktas 51 (24 %) vaistinis preparatas, o neįtraukti liko 162 (76 %) vaistiniai preparatai. Gauti rezultatai rodo, kad tik nedidelė dalis EVA registruotų onkologinių vaistų buvo įtraukta į kompensuojamųjų vaistų kainyną.

Apibendrinant gautus rezultatus galima teigti, kad onkologinių vaistų įtraukimas į kompensavimo sistemą ir kompensuojamųjų vaistų kainyną Lietuvoje nėra vienodas visiems Europos vaistų agentūroje registruotiems onkologiniams vaistams. Nors nemaža dalis šių vaistų yra įtraukiami į kompensavimo sistemą – kompensavimo sąrašus ir kainynus, tačiau vis dėlto taip pat nemaža dalis jų lieka nekompensuojami ir neįtraukti į kompensuojamųjų vaistų kainyną. Šios analizės metu taip pat nustatyta, kad laikotarpis nuo vaisto registracijos EVA iki įtraukimo į kompensavimo sistemą vidutiniškai yra ilgesnis nei 1000 dienų, o tarp skirtingų terapinių klasių pasiskirstęs nevienodai. Tai rodo, kad ilgai trunkantys sprendimų priėmimo procesai ir kiti veiksniai gali reikšmingai paveikti onkologinių vaistų įtraukimą į kompensavimo sistemą ir kompensuojamųjų vaistų kainyną. Atsižvelgiant į tai, galima daryti išvadą, kad onkologinių vaistų įtraukimas į kompensavimo sistemą ir kompensuojamųjų vaistų kainyną Lietuvoje priklauso ne tik nuo jų registracijos EVA, bet ir nuo nacionaliniu lygmeniu priimamų sprendimų šalies viduje dėl kompensavimo.

3.3 Onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laiko analizė

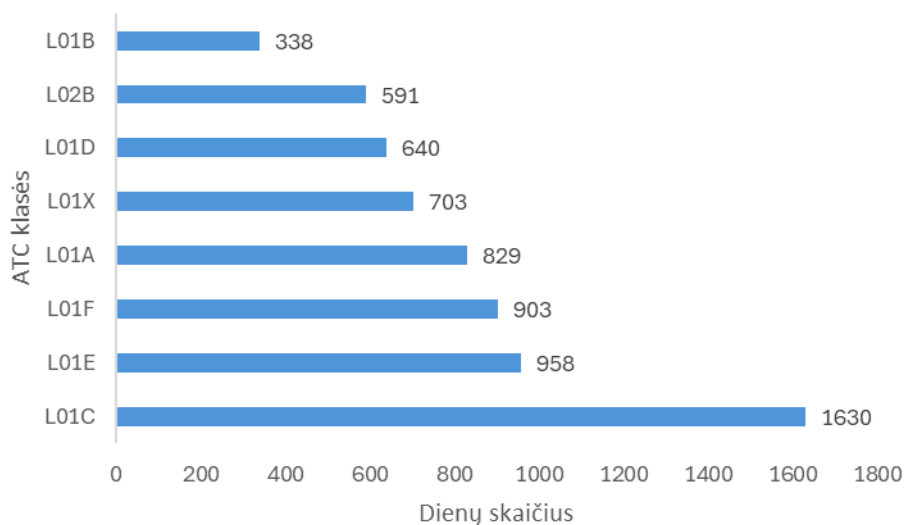
Toliau analizuojamas laikotarpis nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki pirmojo pasirodymo Lietuvos rinkoje, kuris fiksuojamas pagal pirmojo vaistinio preparato pardavimo datą. Ši laiko analizė atspindi pradinį prieinamumo etapą, kai vaistinis preparatas tampa fiziškai prieinamas šalies rinkoje ir yra pradedamas taikyti gydymo praktikoje asmens sveikatos priežiūros įstaigose (ASPI). Pirmojo pardavimo data buvo analizuojama neatsižvelgiant į tiekimo kanalą, kuriame pirmą kartą buvo parduotas vaistas, t.y. vaistinėje, ligoninėje ar pavieniams pacientams.

Išanalizavus surinktus duomenis, apskaičiuotas vidutinis onkologinių vaistų patekimo į rinką laikas, onkologinius vaistus suskirstant į ATC terapines klases. Toks pasiskirstymas leido stebėti kaip tarp terapinių klasių skiriasi įvedimo į rinką laikotarpis.

Lentelė 8. Vidutinis onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laikas nuo EVA registracijos (dienomis)

Klasė	Grupė	Vidutinis dienų skaičius
L01A	Alkilinantys vaistai	829
L01B	Antimetabolitai	338
L01C	Augalų alkaloidai ir kiti natūralūs produktai	1630
L01D	Citotoksiniai antibiotikai ir giminingos medžiagos	640
L01E	Baltymų kinazės inhibitoriai	958
L01F	Monokloniniai antikūnai ir antikūno–vaisto konjugatai	903
L01X	Kiti antineoplastiniai vaistai	703
L02B	Hormonų antagonistai ir susiję preparatai	591
Vidutinis dienų skaičius		859

Siekiant tiksliau atskleisti gautus rezultatus, dienų skirtumai tarp skirtingų ATC klasių iliustruojami 9 paveiksle.

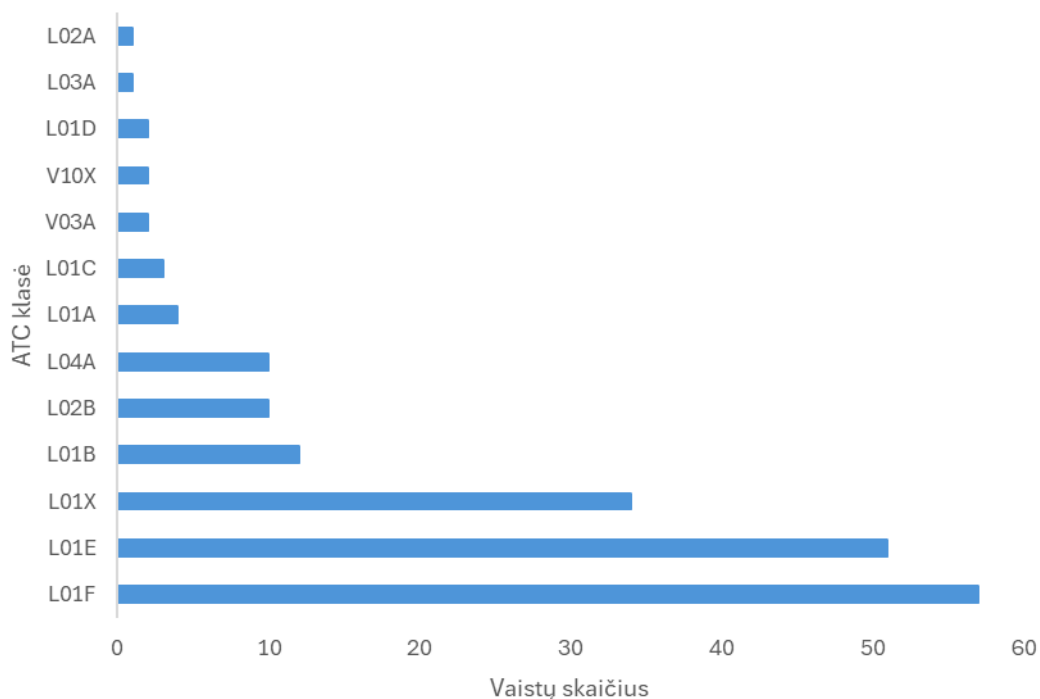


9 pav. Vidutinis onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laikas pagal ATC terapines klases (dienomis)

Iš lentelėje pateiktų ir grafike iliustruotų duomenų matyti, kad onkologinių vaistų patekimo į Lietuvos rinką laikotarpis tarp skirtingų ATC klasių yra nevienodas. Tyrimo metu nustatyta, kad trumpiausias laikotarpis dienomis pastebimas L01B (antimetabolitų) klasėje – 338 dienos. Tuo tarpu ilgiausias laikotarpis dienomis fiksuotas L01C (augalų alkaloidų ir kitų natūralių produktų) klasėje – 1630 kalendorinių dienų. Šis skirtumas atskleidžia, kad tarp skirtingų terapinių grupių vaisto įvedimas į rinką gali reikšmingai skirtis net kelis kartus.

Analizė taip pat parodė, kad santykinai ilgu laikotarpiu pasižymi ir L01E (baltymų kinazės inhibitoriai) – 958 dienos ir L01F (monokloniniai antikūnai ir antikūno-vaisto konjugatai) – 903 dienos. Tokią laikotarpio trukmę galėjo lemti tai, jog šioms klasėms priskiriami tikslinės terapijos, inovatyvūs ir biologiniai vaistiniai preparatai, kurie dėl savo naujumo, gamybos technologijų ypatybių ar tiekimo bei klinikinio taikymo sudėtingumo galėjo sudėtingiau patekti į rinką. Iš gautų duomenų taip pat nustatytas vidutinis patekimo į Lietuvos rinką laikotarpis, kuris siekė 859 dienas, t.y. beveik 2,4 metų. Šie rezultatai reikšmingai parodė, kad nuo vaisto registracijos Europoje iki realaus atsiradimo Lietuvos rinkoje praeina reikšmingas laiko tarpas.

Taip pat svarbu atkreipti dėmesį į tuos onkologinius vaistinius preparatus, kurių patekimo į Lietuvos rinką nepavyko identifikuoti. Šių vaistų pasiskirstymas skirtingose ATC terapinėse klasėse pateikiamas 10 paveiksle.



10 pav. Į laiko analizę neįtrauktų onkologinių vaistų pasiskirstymas pagal ATC terapines klases.

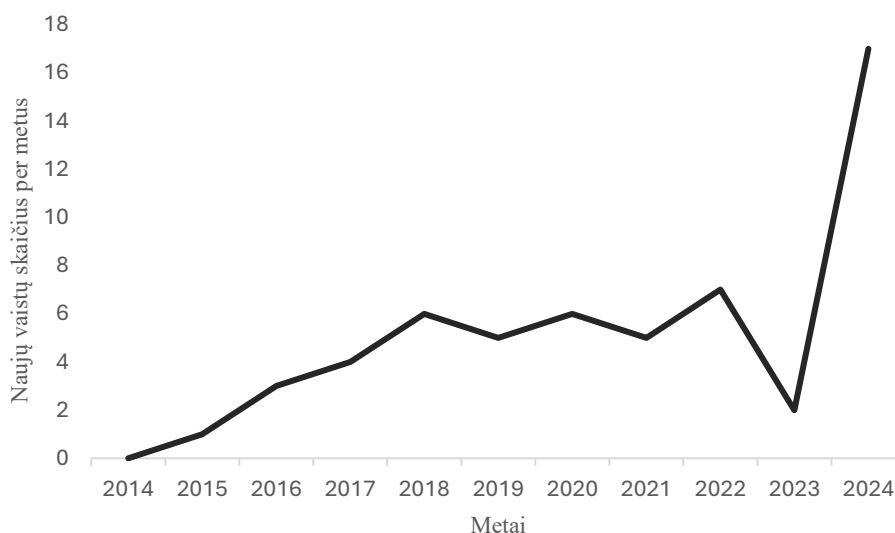
Kaip matoma pateiktame grafike, daugiausiai identifikuotų kaip nepatekusių į rinką vaistų buvo pasiskirstę tarp L01F (monokloninių antikūnų), L01E (baltymų kinazės inhibitorių) ir L01X (kitų antineoplastinių vaistų) terapinių ATC klasių.

Apibendrinant analizės metu gautus duomenis, galima teigti, kad vaistų patekimo į Lietuvos rinką dinamika nėra vienoda tarp skirtingų terapinių grupių, o tai gali nulemti sudėtingi, ilgai trunkantys Europos mastu ir šalyje vykstantys procesai. Kadangi nacionalinių sprendimų priėmimo tvarka ir vaistų įvedimo į rinką procesai laikui bėgant kinta, svarbu įvertinti, kaip šie veiksniai lemia prieinamumo pokyčius Lietuvoje.

3.4 Onkologinių vaistų prieinamumo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m.

Nors EVA registruotų onkologinių vaistų skaičius laikui bėgant auga, tai neužtikrina šių preparatų prieinamumo pacientams Lietuvoje, todėl toliau pateikiama vaistų prieinamumo pokyčius atspindinti dinamika pagal pirmojo pardavimo datą Lietuvoje. Šiame skyriuje nagrinėjamas prieinamumas apima vaisto tiekimą į Lietuvos rinką.

Onkologinių vaistų prieinamumas yra laikomas vienu svarbiausiu veiksniu, lemiančiu gydymo galimybes pacientams, todėl šiame skyriuje analizuojami prieinamumo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m. laikotarpiu. Šio tyrimo metu prieinamumo dinamika vertinama pagal pirmojo vaistinio preparato pardavimo datą Lietuvoje, kuri laikoma atspirties tašku vaisto atsiradime rinkoje. Šie rezultatai pateikiami 11 paveiksle.



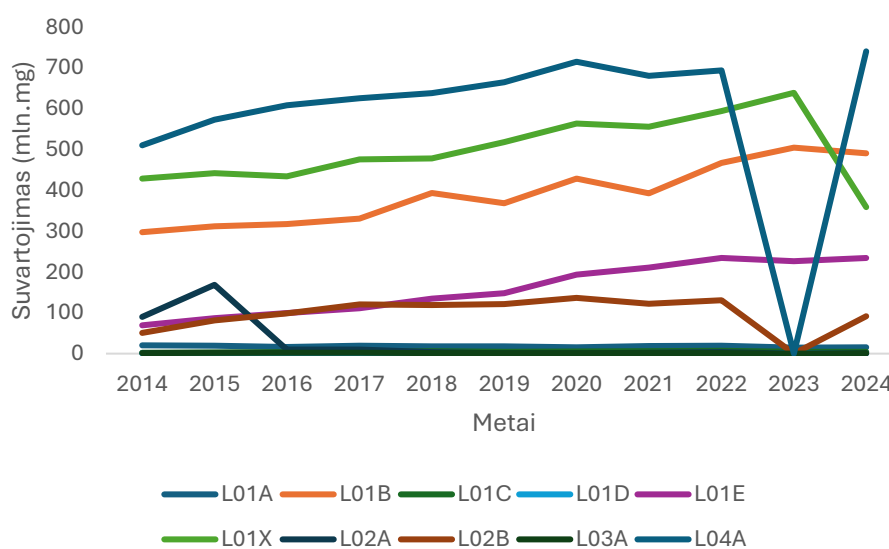
11 pav. Onkologinių vaistų įvedimo į rinką dinamika, pagal pirmojo pardavimo datą Lietuvoje 2014-2024 m.

Iš 11 paveiksle pateiktų duomenų, galima matyti, kad onkologinių vaistų pateikimas į rinką, kuris yra laikomas prieinamumo pradžia tarp pacientų išliko didėjantis, tačiau netolygiai. Analizuojant šiuos pokyčius galima išskirti kelis pagrindinius laikotarpius. Nors tais pačiais metais EVA atsiradę vaistai, 2014 m. laikotarpiu nebuvo prieinami pacientams Lietuvoje, tačiau jų prieinamumas iki 2017 m. išliko augantis, o tai atskleidė realų vaistų prieinamumo salygų gerėjimą. Tuo tarpu 2018–2022 m. laikotarpiu vaistų prieinamumo dinamika tampa nepastovi – fiksuojami augimo ir sumažėjimo laikotarpiai, rodantys, jog nauji vaistai į rinką patenka netolygiai. Reikšmingiausi pokyčiai pastebimi 2023–2024 m. laikotarpiu – 2023 m. nustatytas reikšmingas vaistų patekimo į Lietuvos rinką sumažėjimas, tuo tarpu 2024 m. fiksuojamas ryškus naujų vaistų patekimo į rinką didėjimas, kuris pasiekia didžiausią patekusių į rinką onkologinių vaistų skaičių Lietuvoje viso tiriamojo laikotarpio periodu. Tokie rezultatai atskleidžia, kad onkologinių vaistų patekimas į rinką, nuo vaisto registravimo pradžios EVA yra netolygus ir skiriasi pamečiui. Tokie skirtumai, matomi 10 paveiksle gali būti nulemti dėl priimamų sprendimų dėl vaisto registracijos, patekimo į rinką ar įtraukimo į kompensavimo sistemą vėlavimo.

Apibendrinant galima teigti, kad onkologinių vaistų prieinamumas Lietuvoje 2014-2024 m. laikotarpiu didėjo netolygiai. Lyginant šių vaistų prieinamumo pokyčius pagal metus matyti, kad ankstesniais metais EVA registruotų vaistų patekimas į Lietuvos rinką buvo ribotas, tuo tarpu vėlesniu laikotarpiu pastebima didėjanti vaistinių preparatų įvedimo į rinką tendencija. Šie rezultatai iliustruoja, kad onkologinių vaistų registracijos procesai Europos vaistų agentūroje ne visada atspindi realų vaistų prieinamumą pacientams Lietuvoje. Tai rodo, kad laikotarpis nuo vaisto registracijos, iki jo atsiradimo Lietuvos rinkoje gali reikšmingai skirtis.

3.5 Onkologinių vaistų suvartojimo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m.

Onkologinių vaistų suvartojimo pokyčiai Lietuvoje 2014-2024 m. tyrimo metu buvo analizuojami klasifikuojant onkologinius vaistus į ATC klases bei vertinant kiekvienos iš jų bendrą suvartojimą miligramais. Gauti rezultatai pateikiami 12 paveiksle.

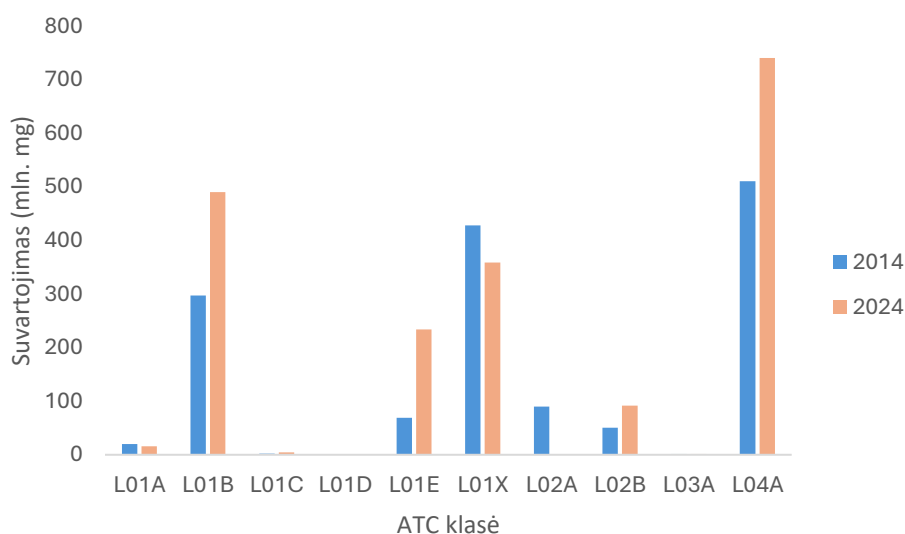


12 pav. Onkologinių vaistų suvartojimas (mln.mg) pagal ATC terapines klases Lietuvoje 2014-2024 m.

Iš 12 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad onkologinių vaistų suvartojimas didėjo, tačiau jis reikšmingai skyrėsi tarp skirtingų ATC klasių. Didžiausias suvartojimas viso laikotarpio metu nustatytas L04A terapinėje klasėje, kurios augimas viso tiriamojo laikotarpio metu nuosekliai didėjo. Taip pat tarp pateiktų duomenų stebimas reikšmingas augimas L01B ir L01X klasėse, kurios tiriamuoju laikotarpiu buvo laikomos vienos didžiausių suvartojimą turinčių terapinių klasių. Vidutinis suvartojimas nustatytas L01E ir L02B klasėse, kurių suvartojimo pokyčiai palaipsniui didėjo, tačiau vis tiek reikšmingai skyrėsi nuo kitų klasių. Analizuojant duomenis taip pat pastebėta,

kad kai kuriose terapinėse klasėse 2023 m. nustatytas ryškus suvartojimo sumažėjimas arba nulinės reikšmės, tačiau 2024 m. dalyje klasių suvartojimas vėl padidėjo. Tuo tarpu tokių terapinių klasių kaip pavyzdžiui, L01D, L02A ir L03A suvartojimas bendrame kontekste buvo stebimas ženkliai mažesnis, todėl vaizdiškai iliustruotame grafike šie rezultatai priartinami 0, dėl didelio suvartojimo skirtumo ir apimčių.

Siekiant tiksliau įvertinti onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius skirtingose terapinėse klasėse, papildomai pateikti 2014 ir 2024 m. suvartojimo duomenys, matomi 13 paveiksle.



13 pav. Onkologinių vaistų suvartojimo (mg) pokyčių palyginimas pagal ATC klases Lietuvoje 2014 ir 2024 m.

Šiame grafike pateikiamas onkologinių vaistų suvartojimo palyginamasis grafikas pagal ATC terapines klases Lietuvoje 2014 ir 2024 m. Didžiausias suvartojimas abiem laikotarpiais stebimas L04A, L01B ir L01X terapinėse klasėse. Kiek mažesnis suvartojimas nustatytas L01E, L02B bei L01A terapinėse klasėse. Toks duomenų išsidėstymas leidžia daryti prielaidą, kad onkologinių vaistų suvartojimas tiriamuoju laikotarpiu didėjo, nepaisant matomų reikšmingų skirtumų terapinėse klasėse.

Apibendrinant galima teigti, jog onkologinių vaistų suvartojimas tiriamuoju laikotarpiu nuosekliai didėjo, tačiau buvo netolygiai pasiskirstęs tarp skirtingų terapinių klasių. Didžiausias suvartojimo augimas pastebimas tarp tikslinei terapijai ir imunoterapijai priskiriamų onkologinių vaistų – L01X ir L04A terapinėse klasėse, o tai atspindi gydymo technologijų pažangą bei modernių gydymo metodų plėtrą onkologijos srityje.

4. DISKUSIJA

Atlikus Europos vaistų agentūroje (EVA) 2014-2024 m. registruotų onkologinių vaistų analizę, nustatyta, kad didžiausią registruotų vaistų dalį sudarė originalūs vaistiniai preparatai, kurių daugiausia buvo priskiriama L01E, L01F ir L01X ATC terapinėms klasėms. Tokie rezultatai atspindi literatūroje aprašomas onkologinių vaistų kūrimo tendencijas ir technologijų pažangą bei inovatyvių gydymo metodų plėtros spartą. Kaip minima literatūros apžvalgoje, naujų vaistų kūrimas pastaraisiais dešimtmečiais vis labiau koncentruojasi į molekulinis taikinius veikiančių preparatų bei biologinių vaistų kūrimą, kurie pasižymi didesniu specifiskumu ir efektyvumu (35). Šio tyrimo metu nustatytas terapinių klasių dominavimas patvirtina, jog pastaraisiais metais onkologinių vaistų kūrimo srityje vyksta spartus perėjimas prie inovatyvesnių, personalizuotų gydymo metodų, tokių kaip imunoterapija ar tikslinė terapija. Tokios tendencijos stebimos ne tik Europos šalių kontekste, bet ir Lietuvoje, kur stebimas didėjantis inovatyvių vaistų įtraukimas į klinikinę praktiką. Šie rezultatai yra reikšmingi atliktam tyrimui, nes sudaro pagrindą tolesnei analizei, vertinant onkologinių vaistų prieinamumą ir suvartojimą Lietuvoje bei vyraujančias tendencijas. Taip pat remiantis rezultatais galima daryti prielaidą, kad vaistų prieinamumas Lietuvoje yra nulemtas įvairių nacionaliniu lygmeniu priimamų sprendimų ir nėra tiesiogiai susiję su vaistų registracija Europos vaistų agentūroje.

Įvertinus EVA registruotų onkologinių vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą ir kainyną Lietuvoje procesus nustatyta, kad tik dalis EVA registruotų vaistinių preparatų buvo įtraukti į kompensuojamų vaistų sąrašus ir kainyną. Tokie rezultatai gali būti siejami su literatūroje aprašytais veiksniais, lemiančiais nacionaliniu lygmeniu priimamus sprendimus dėl vaistų kompensavimo, įskaitant ribotus sveikatos sistemos finansinius išteklius, sudėtingus farmakoekonominio vertinimo procesus. Kaip minima literatūroje, sprendimai dėl onkologinių vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą yra ilgai trunkantys, dėl sudėtingos ir ilgai trunkančios klinikinės naudos ir efektyvumo, poveikio valstybės biudžetui vertinimo (43,53). Todėl dėl šių priežasčių ne visi EVA registruoti vaistai nacionaliniu lygmeniu tampa greitai prieinami pacientams, o naujų vaistų įtraukimas į kompensavimo sistemą užtrunka vidutiniškai apie 1000 dienų nuo registravimo EVA datos. Šiame tyrime gauti rezultatai yra panašūs į nustatytus kituose tyrimuose, pvz., Valstybės audito 2023 metų ataskaitoje nurodoma, kad sprendimų dėl paraiškų įrašyti vaistinius preparatus į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašus priėmimas truko ilgiau nei 180 dienų – nuo 206 iki 911 dienų (64). Tokie rezultatai rodo, jog onkologinių vaistų registracija neužtikrina vaistų prieinamumo pacientams, o nacionaliniai

sprendimai dėl kompensavimo tampa vienu svarbiausių veiksnių sprendžiant vaistų prieinamumo pacientams klausimus.

Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad net įtraukus naują vaistinį preparatą į kompensavimo sistemą, jis nebūtinai bus prieinamas Lietuvos gyventojams. Nustatyta, kad tik apie pusę EVA registruotų vaistų, po tam tikro laiko buvo prieinami Lietuvos rinkoje, o vidutinis laikas nuo EVA registracijos iki pirmo tiekimo į rinką viršijo 800 dienų. Panašūs rezultatai gauti ir kituose tyrimuose, pvz., Hofmarcher ir bendraautoriai nustatė, kad mažesnius finansinius išteklius turinčiose šalyse, įskaitant ir Lietuvą, laikotarpis nuo vaisto registracijos EVA iki prieinamumo rinkoje gali viršyti 900 dienų (44). Tikėtina, kad sprendimui tiekti ar ne preparatą į rinką daugiausiai turi komerciniai aspektai - tikėtina kainos ir planuojamų pardavimo apimčių santykis ir kainų lygio nenuspėjamumas yra dominuojantys veiksniai (65).

Nagrinėjant onkologinių vaistų prieinamumo pokyčius per pastarąjį dešimtmetį Lietuvoje, nustatyta, kad prieinamumas palaipsniui didėjo. Tokia tendencija gali būti siejama su didėjančiu registruojamų vaistų skaičiumi Europos vaistų agentūroje. Kaip minima literatūroje, vaistų prieinamumas kasmet ES šalyse gerėja, tačiau dėl skirtingos kompensavimo sistemos, sveikatos sistemos finansavimo ir reguliacinių procesų šalyse išlieka pasiskirstęs nevienodai (52). Tačiau klinikinėje praktikoje, nepaisant pastebimo prieinamumo augimo, rezultatai rodo, jog šis augimas nėra tolygus tarp skirtingų terapinių grupių ir nėra proporcingas EVA registruotų vaistų skaičiaus augimui. Šis atotrūkis gali būti siejamas su aukšta inovatyvių vaistų kaina ar sudėtingais vaisto vertinimo procesais, priimamais sprendimais dėl kompensavimo nacionaliniu lygiu, o tai lemia ilgesnį vaisto įtraukimo į sveikatos priežiūros sistemą laikotarpį. Dėl šių priežasčių nacionaliniu lygmeniu stebimas vaistų prieinamumo pacientams vėlavimas ir ribotumas. Atsižvelgiant į gautus rezultatus, galima daryti išvadą, kad, nors ir yra pastebimas onkologinių vaistų prieinamumo gerėjimas Lietuvoje, jis vis dar išlieka ribotas, todėl ateityje svarbu užtikrinti sprendimų dėl vaistų įtraukimo į kompensavimo sistemą tobulinimą, siekiant greitesnio inovatyvių vaistų prieinamumo pacientams.

Įvertinus onkologinių vaistų suvartojimo tendencijas 2014-2024 m. laikotarpiu Lietuvoje, nustatyta, kad bendras šių vaistų vartojimas nuosekliai didėjo, tačiau reikšmingai skyrėsi tarp skirtingų terapinių klasių. Tokia onkologinių vaistų suvartojimo pokyčių dinamika gali būti siejama su augančiu onkologinių ligų paplitimu, pažangesnių diagnostikos galimybių taikymu bei ilgėjančia pacientų išgyvenamumo trukme (54). Be to, tyrimo rezultatai atskleidė, kad didžiausias suvartojimo augimas fiksuotas inovatyvesnių terapijų grupėse, tokiose kaip taikinių terapija ar imunoterapija, o

tai atspindi ir literatūroje aprašytas tendencijas, kad gydymo metodų modernėjimas reikšmingai prisideda prie onkologinių vaistų suvartojimo didėjimo (52). Šie rezultatai atskleidžia klinikinėje praktikoje vykstantį pokytį, kurio metu pereinama nuo tradicinių gydymo metodų prie pažangesnių, personalizuotų onkologinių ligų gydymo sprendimų. Tačiau nepaisant bendro suvartojimo augimo, terapinėse klasėse pastebimas netolygumas gali būti siejamas su vyraujančiais vaistų prieinamumo skirtumais, kuriuos lemia finansiniai ištekliai, priimami sprendimai dėl kompensavimo bei sprendimų dėl vaisto įvedimo į rinką trukmė (60). Atsižvelgiant į vaistų suvartojimui įtaką darančius veiksnius, nepaisant vyraujančių ekonominių ir organizacinių skirtumų, galima teigti, kad onkologinių vaistų augimas Lietuvoje atspindi Europos šalyse vyraujančias tendencijas.

Apibendrinant galima teigti, kad naujų onkologinių vaistų kūrimas, prieinamumas ir suvartojimas yra tarpusavyje glaudžiai susiję procesai. Tyrimo metu gauti rezultatai atskleidė, kad nors ir pastebimas EVA registruojamų vaistų skaičiaus didėjimas, Lietuvoje jų prieinamumas 2014-2024 metais išliko ribotas ir pasižymėjo reikšmingais įtraukimo į kompensavimo sistemą ir įvedimo į rinką vėlavimo terminais. Tai tiesiogiai atspindi onkologinių vaistų suvartojimo duomenyse, kurie kasmet didėja, tačiau išlieka netolygiai pasiskirstę terapinėse klasėse.

IŠVADOS

1. Įvertinus laikotarpio nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki vaisto prieinamumo Lietuvos rinkoje dinamiką nustatytas reikšmingas laiko skirtumas dienomis. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad vidutinis laikotarpis nuo naujo originalaus vaisto registracijos EVA iki vaisto įtraukimo į Lietuvos vaistų kompensavimo sistemą viršijo 1000 dienų, o vidutinis patekimo į Lietuvos rinką laikotarpis visų EVA registruotų onkologinių vaistų viršijo 800 dienų. Ilgiausiai į rinką patekti užtruko L01C (Augalų alkaloidų ir kitų natūralių produktų), L01E (Baltymų kinazės inhibitorių) ir L01F (Monokloninių antikūnų ir antikūno–vaisto konjugatų) klasių vaistams.
2. Įvertinus onkologinių vaistų registruotų EVA prieinamumo skirtumus Lietuvoje 2014-2024 m. laikotarpiu, nustatyta, kad pusė Europos vaistų agentūroje registruotų onkologinių vaistų tiriamuoju laikotarpiu nebuvo prieinami Lietuvoje.
3. Palyginus onkologinių vaistų prieinamumo pokyčius Lietuvoje 2014-2024 m. laikotarpiu nustatyta, kad Europos vaistų agentūroje (EVA) registruotų vaistų prieinamumas pacientams didėjo netolygiai. Analizuojamo laikotarpio pradžioje vaistų patekimas į rinką ir prieinamumas pacientams buvo ribotas, vėlesniais metais stebėtas augantis vaistų prieinamumas. Stebėti laikotarpiai, rodo, jog vaistų prieinamumas pacientams kito netolygiai.
4. Palyginus onkologinių vaistų suvartojimo pokyčius tarp skirtingų terapinių klasių Lietuvoje 2014-2024 m. laikotarpiu, nustatyta, kad bendras onkologinių vaistų suvartojimas didėjo, tačiau buvo netolygiai pasiskirstęs tarp skirtingų ATC terapinių klasių. Tyrimo rezultatai parodė, jog didžiausias suvartojimas ir spartus jo augimas fiksuotas L04A, L01B ir L01X klasėse, tuo tarpu kitose terapinėse klasėse stebimas mažesnis suvartojimo augimas. Didesnis suvartojimas stebimas tarp pažangesnių gydymo metodų grupių.

REKOMENDACIJOS

Remiantis tyrimo rezultatais, tolesniame etape rekomenduojama tobulinti onkologinių vaistų prieinamumo užtikrinimo procesus Lietuvoje, spartinant onkologinių vaistų įtraukimą į kompensavimo sistemą. Atsižvelgiant į nustatytus vaistų patekimo į rinką vėlavimo terminus Lietuvoje, tikslinga optimizuoti sveikatos technologijų vertinimo (STV) procedūras bei stiprinti už vaisto patekimą į rinką atsakingų institucijų bendradarbiavimą. Tai padėtų sumažinti laikotarpį nuo vaisto registracijos Europos vaistų agentūroje (EVA) iki jo prieinamumo pacientams. Taip pat rekomenduojama didinti ar racionaliai perskirstyti sveikatos sistemai skiriamus finansinius išteklius, taip sudarant palankesnes sąlygas inovatyvių vaistų prieinamumui. Atsižvelgiant į netolygų vaistų suvartojimą skirtingose terapinėse klasėse, svarbu įvertinti ne tik ekonominius, bet ir klinikinius bei socialinius aspektus, padedančius užtikrinti lygiavertę gydymo galimybes pacientams. Be to, tikslinga vykdyti išsamesnius tyrimus, analizuojančius onkologinių vaistų prieinamumo aspektus, siekiant identifikuoti gydymo metodų ir vaistinių preparatų prieinamumą ribojančius veiksnius.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Statistical report] [Prieiga per internetą]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2025 m. [žiūrėta 2025 m. gegužės 29 d.]. Adresas: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&types=1&zoom=5>
2. Ruff P, Al-Sukhun S, Blanchard C, Shulman LN. Access to Cancer Therapeutics in Low- and Middle-Income Countries. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2016 m. gegužės;(36):58–65. doi:10.1200/EDBK_155975
3. Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, ir kt. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. Genes & Diseases. 2023 m. liepos;10(4):1367–401. doi:10.1016/j.gendis.2022.02.007
4. Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: A review. Talanta. 2011 m. spalio;85(5):2265–89. doi:10.1016/j.talanta.2011.08.034
5. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? Front Pharmacol. 2018 m. kovo 22 d.;9:245. doi:10.3389/fphar.2018.00245
6. Juthani R, Punatar S, Mittra I. New light on chemotherapy toxicity and its prevention. BJC Rep. 2024 m. gegužės 22 d.;2(1):41. doi:10.1038/s44276-024-00064-8
7. Folorunso SA, Abiodun OO, Abdus-salam AA, Wuraola FO. Evaluation of side effects and compliance to chemotherapy in breast cancer patients at a Nigerian tertiary hospital. ecancer. 2023 m. balandžio 21 d.;17. doi:10.3332/ecancer.2023.1537
8. Yu X, Zhang X, Yao T, Zhang Y, Zhang Y. Fatal Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2021 m. vasario 15 d.;8:627089. doi:10.3389/fmed.2021.627089
9. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Research. 2008 m. lapkričio 1 d.;68(21):8643–53. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
10. Zipfel PF, Skerka C. From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term ‘complement’. Molecular Immunology. 2022 m. spalio;150:90–8. doi:10.1016/j.molimm.2022.08.002
11. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 1972 m. liepos 1 d.;22(4):232–40. doi:10.3322/canclin.22.4.232
12. Singh RK, Kumar S, Prasad DN, Bhardwaj TR. Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 m. gegužės;151:401–33. doi:10.1016/j.ejmech.2018.04.001

13. Lehmann F, Wennerberg J. Evolution of Nitrogen-Based Alkylating Anticancer Agents. *Processes*. 2021 m. vasario 19 d.;9(2):377. doi:10.3390/pr9020377
14. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, ir kt. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers*. 2011 m. rugpjūčio 12 d.;3(3):3279–330. doi:10.3390/cancers3033279
15. Rampurwala MM, Rocque GB, Burkard ME. Update on Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer. *Breast Cancer* (Auckl). 2014 m. sausio;8:BCBCR.S9454. doi:10.4137/BCBCR.S9454
16. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. *Br J Cancer*. 2023 m. vasario 2 d.;128(3):421–5. doi:10.1038/s41416-023-02158-5
17. Quirke VM. Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol*. 2017 m. rugsėjo 12 d.;8:620. doi:10.3389/fphar.2017.00620
18. Chen MY, Zhao FL, Chu WL, Bai MR, Zhang DM. A review of tamoxifen administration regimen optimization for Cre/loxP system in mouse bone study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 m. rugsėjo;165:115045. doi:10.1016/j.biopha.2023.115045
19. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, ir kt. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO*. 2019 m. vasario 10 d.;37(5):423–38. doi:10.1200/JCO.18.01160
20. Sonkin D, Thomas A, Teicher BA. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genetics*. 2024 m. rugpjūčio;286–287:18–24. doi:10.1016/j.cancergen.2024.06.002
21. Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer—How We Can Rise to the Challenge. *Cells*. 2019 m. rugpjūčio 22 d.;8(9):957. doi:10.3390/cells8090957
22. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018 m. lapkričio 13 d.;9:1300. doi:10.3389/fphar.2018.01300
23. Huang L, Zhu H, Shi Y. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors and lymphoma in the past 26 years (2000–2025). *J Hematol Oncol*. 2025 m. lapkričio 27 d.;18(1):107. doi:10.1186/s13045-025-01734-x
24. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunotherapy Cancer*. 2018 m. gruodžio;6(1):8. doi:10.1186/s40425-018-0316-z
25. Lu J, Jiang G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer*. 2022 m. spalio 8 d.;21(1):194. doi:10.1186/s12943-022-01663-0

26. Bharadia H, Dabhade A, Shah AC, Patel R, Chorawala MR, Patel A, ir kt. CAR T-cell immunotherapy as the next horizon in cancer eradication: current landscape, challenges, and future directions. *Med Oncol*. 2025 m. rugpjūčio 6 d.;42(9):410. doi:10.1007/s12032-025-02957-1
27. Tilsed CM, Fisher SA, Nowak AK, Lake RA, Lesterhuis WJ. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Front Oncol*. 2022 m. liepos 29 d.;12:960317. doi:10.3389/fonc.2022.960317
28. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X, Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep*. 2021 m. rugpjūčio 26 d.;46(4):223. doi:10.3892/or.2021.8174
29. Wei W, Chen ZN, Wang K. CRISPR/Cas9: A Powerful Strategy to Improve CAR-T Cell Persistence. *IJMS*. 2023 m. rugpjūčio 1 d.;24(15):12317. doi:10.3390/ijms241512317
30. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med*. 2022 m. spalio 12 d.;54(10):1670–94. doi:10.1038/s12276-022-00864-3
31. Norwegian Institute of Public Health / WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [dataset] [Prieiga per internetą]. 2025 [žiūrėta 2025 m. lapkričio 19 d.]. Adresas: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
32. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. *Cancer Discovery*. 2021 m. balandžio 1 d.;11(4):822–37. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1301
33. Fountzilias E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med*. 2022 m. rugpjūčio 31 d.;14(1):101. doi:10.1186/s13073-022-01102-1
34. Torres-Saavedra PA, Winter KA. An Overview of Phase 2 Clinical Trial Designs. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2022 m. sausio;112(1):22–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700
35. Rulten SL, Grose RP, Gatz SA, Jones JL, Cameron AJM. The Future of Precision Oncology. *IJMS*. 2023 m. rugpjūčio 9 d.;24(16):12613. doi:10.3390/ijms241612613
36. Grünwald F, Stargardt T. Harmonizing regulatory market approval of products with high safety requirements: Evidence from the European pharmaceutical market. *Health Economics*. 2024 m. liepos;33(7):1546–64. doi:10.1002/hec.4819
37. Van Norman GA. Drugs and Devices. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016 m. rugpjūčio;1(5):399–412. doi:10.1016/j.jacbts.2016.06.003
38. OECD. Access to Oncology Medicines in EU and OECD Countries [Prieiga per internetą]. Paris; 2024 m. Adresas: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2024/09/access-to-oncology-medicines-in-eu-and-oecd-countries_6cf189fe/c263c014-en.pdf

39. Cramer A, Sørup FKH, Christensen HR, Petersen TS, Karstoft K. Cancer drug applications to the EMA and the FDA: A comparison of new drugs and extension of indication in terms of approval decisions and time in review. *Br J Clin Pharmacol*. 2025 m. gegužės;91(5):1431–8. doi:10.1111/bcp.16391
40. Lietuvos Respublikos Seimas. Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo [Prieiga per internetą]. 2007 m. liepos 10 d. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.301861/asr>
41. Maynou L, Cairns J. What is driving HTA decision-making? Evidence from cancer drug reimbursement decisions from 6 European countries. *Health Policy*. 2019 m. vasario;123(2):130–9. doi:10.1016/j.healthpol.2018.11.003
42. Fernandez J, De Boissieu P, Galbraith M. Health technology assessment in Europe: A comparison of organizations and introduction to the European regulation. *La Presse Médicale*. 2025 m. birželio;54(2):104282. doi:10.1016/j.lpm.2025.104282
43. Jakab I, Dimitrova M, Houyez F, Bereczky T, Fövényes M, Maravic Z, ir kt. Recommendations for patient involvement in health technology assessment in Central and Eastern European countries. *Front Public Health*. 2023 m. liepos 3 d.;11:1176200. doi:10.3389/fpubh.2023.1176200
44. Hofmarcher T, Charalambous A, Normanno N, Szmytko E, Wilking N. Access to novel cancer medicines in Europe: inequities across countries and their drivers. *ESMO Open*. 2025 m. spalio;10(10):105810. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105810
45. Godman B, Hill A, Simoens S, Selke G, Selke Krulichová I, Zampiroli Dias C, ir kt. Potential approaches for the pricing of cancer medicines across Europe to enhance the sustainability of healthcare systems and the implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2021 m. liepos 4 d.;21(4):527–40. doi:10.1080/14737167.2021.1884546
46. Godman B, Hill A, Simoens S, Kurdi A, Gulbinovič J, Martin AP, ir kt. Pricing of oral generic cancer medicines in 25 European countries; findings and implications. *GaBI J*. 2019 m. birželio 15 d.;8(2):49–70. doi:10.5639/gabij.2019.0802.007
47. Jakubowski S, Kawalec P, Holko P, Kowalska-Bobko I, Kamusheva M, Petrova G, ir kt. Clinical aspects of reimbursement policies for orphan drugs in Central and Eastern European countries. *Front Pharmacol*. 2024 m. kovo 8 d.;15:1369178. doi:10.3389/fphar.2024.1369178

48. Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C. Factors influencing the reimbursement of cancer drugs in Europe: A scoping review. *Evaluation Clinical Practice*. 2024 m. gruodžio;30(8):1546–55. doi:10.1111/jep.14080
49. Li M, Ka D, Chen Q. Disparities in availability of new cancer drugs worldwide: 1990-2022. *BMJ Glob Health*. 2024 m. rugpjūčio;9(9):e015700. doi:10.1136/bmjgh-2024-015700
50. Fundytus A, Sengar M, Lombe D, Hopman W, Jalink M, Gyawali B, ir kt. Access to cancer medicines deemed essential by oncologists in 82 countries: an international, cross-sectional survey. *The Lancet Oncology*. 2021 m. spalio;22(10):1367–77. doi:10.1016/S1470-2045(21)00463-0
51. Barrios C, De Lima Lopes G, Yusof MM, Rubagumya F, Rutkowski P, Sengar M. Barriers in access to oncology drugs — a global crisis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 m. sausio;20(1):7–15. doi:10.1038/s41571-022-00700-7
52. Cherny NI, Trapani D, Galotti M, Saar M, Bricalli G, Roitberg F, ir kt. ESMO Global Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs, and accessibility of cancer medicines: 2023 update. *Annals of Oncology*. 2025 m. kovo;36(3):247–62. doi:10.1016/j.annonc.2024.12.005
53. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo [Prieiga per internetą]. 2002 m. balandžio [žiūrėta 2025 m. lapkričio 13 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.164247/asr>
54. OECD, European Commission. Delivering High Value Cancer Care: European Cancer Inequalities Registry Analytical Report [Prieiga per internetą]. OECD Publishing; 2026 [žiūrėta 2026 m. kovo 24 d.]. Adresas: https://www.oecd.org/en/publications/delivering-high-value-cancer-care_060869fe-en.html doi:10.1787/060869fe-en
55. Gach-Janczak K, Drogosz-Stachowicz J, Janecka A, Wtorek K, Mirowski M. Historical Perspective and Current Trends in Anticancer Drug Development. *Cancers*. 2024 m. gegužės 15 d.;16(10):1878. doi:10.3390/cancers16101878
56. Ades F, Senterre C, Zardavas D, De Azambuja E, Popescu R, Piccart M. Are life-saving anticancer drugs reaching all patients? Patterns and discrepancies of trastuzumab use in the European Union and the USA. Generali D, sudarytojas. *PLoS ONE*. 2017 m. kovo 14 d.;12(3):e0172351. doi:10.1371/journal.pone.0172351
57. Jurczak W, Długosz Danecka M, Buske C. Rituximab biosimilars for lymphoma in Europe. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019 m. spalio 3 d.;19(10):1045–56. doi:10.1080/14712598.2019.1665017
58. Giusti F, Martos C, Trama A, Bettio M, Sanvisens A, Audisio R, ir kt. Cancer treatment data available in European cancer registries: Where are we and where are we going? *Front Oncol*. 2023 m. vasario 8 d.;13:1109978. doi:10.3389/fonc.2023.1109978

59. Angelis A, Phillips LD. Advancing structured decision-making in drug regulation at the FDA and EMA. *Brit J Clinical Pharma*. 2021 m. vasario;87(2):395–405. doi:10.1111/bcp.14425
60. OECD. Addressing Challenges in Access to Oncology Medicines: Analytical Report [Prieiga per internetą]. OECD Publishing; 2020 [žiūrėta 2026 m. kovo 24 d.]. (OECD Health Policy Studies). Adresas: https://www.oecd.org/en/publications/addressing-challenges-in-access-to-oncology-medicines_699520d0-en.html doi:10.1787/699520d0-en
61. European Medicines Agency. Medicines database [Prieiga per internetą]. European Medicines Agency; [žiūrėta 2026 m. kovo 15 d.]. Adresas: <https://www.ema.europa.eu/en/search>
62. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Parduoti vaistinėms ir ASP] vaistinių preparatų pakuočių kiekiai [Prieiga per internetą]. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba; [žiūrėta 2026 m. kovo 15 d.]. Adresas: <https://vvkt.lrv.lt/lt/svarbi-informacija/parduotu-vaistiniu-preparatu-pakuociu-kiekiai-ir-ju-atsargos/parduotu-vaistinems-ir-aspi-vaistiniu-preparatu-pakuociu-kiekis/>
63. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo. Įsakymas Nr. 49 [Prieiga per internetą]. 2000 m. sausio 28 d. Adresas: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.FA9CC3E1430C/VadhSxmsHw>
64. Valstybės kontrolė. Public audit. Availability of medicines for the population [Prieiga per internetą]. 2023 m. gruodžio [žiūrėta 2026 m. gegužės 1 d.]. Report VAE-7. Adresas: <https://www.valstybeskontrolė.lt/EN/Product/Download/4592>
65. Norwegian Medicines Agency. Improving availability of needed medicinal products with low sales volumes and low profitability in Norway: Survey of pharmaceutical industry [Prieiga per internetą]. Norwegian Medicines Agency; 2023 m. gegužės [žiūrėta 2026 m. gegužės 1 d.]. Adresas: https://www.dmp.no/globalassets/documents/legemiddelmangel/rapporter-og-undersokelser/mah_survey_on_availability.pdf