

UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**PREGLED PORABE BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE  
RAKA**

Ljubljana, september 2022

MARUŠA KLEMENČIČ

## IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisana Maruša Klemenčič, študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtorica predloženega dela z naslovom Pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka, pripravljenega v sodelovanju s svetovalcem red. prof. dr. Aljošo Valentinčičem

### IZJAVLJAM

1. da sem predloženo delo pripravil/-a samostojno;
2. da je tiskana oblika predloženega dela istovetna njegovi elektronski obliki;
3. da je besedilo predloženega dela jezikovno korektno in tehnično pripravljeno v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, kar pomeni, da sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev oziroma avtoric, ki jih uporabljam oziroma navajam v besedilu, citirana oziroma povzeta v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani;
4. da se zavedam, da je plagiatstvo – predstavljanje tujih del (v pisni ali grafični obliki) kot mojih lastnih – kaznivo po Kazenskem zakoniku Republike Slovenije;
5. da se zavedam posledic, ki bi jih na osnovi predloženega dela dokazano plagiatstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom;
6. da sem pridobila vsa potrebna dovoljenja za uporabo podatkov in avtorskih del v predloženem delu in jih v njem jasno označila;
7. da sem pri pripravi predloženega dela ravnala v skladu z etičnimi načeli in, kjer je to potrebno, za raziskavo pridobila soglasje etične komisije;
8. da soglašam, da se elektronska oblika predloženega dela uporabi za preverjanje podobnosti vsebine z drugimi deli s programsko opremo za preverjanje podobnosti vsebine, ki je povezana s študijskim informacijskim sistemom članice;
9. da na Univerzo v Ljubljani neodplačno, neizključno, prostorsko in časovno neomejeno prenašam pravico shranitve predloženega dela v elektronski obliki, pravico reproduciranja ter pravico dajanja predloženega dela na voljo javnosti na svetovnem spletu preko Repozitorija Univerze v Ljubljani;
10. da hkrati z objavo predloženega dela dovoljujem objavo svojih osebnih podatkov, ki so navedeni v njem in v tej izjavi.

V Ljubljani, dne \_\_\_\_\_

Podpis študenta(-ke): \_\_\_\_\_

## KAZALO

UVOD .....	1
<b>1 IZDATKI ZA ZDRAVILA .....</b>	<b>4</b>
1.1 Pregled slovenskega zdravstvenega sistema.....	4
1.2 Izdatki za zdravstvo .....	6
1.3 Celokupni izdatki za zdravila.....	8
1.4 Incidenca in prevalenca rakavih obolenj v Sloveniji in širše .....	10
<b>2 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE RAKA .....</b>	<b>12</b>
2.1 Opredelitev bioloških zdravil .....	12
2.2 Odobrena zdravila za zdravljenje raka s strani Evropske agencije za zdravila in medicinske pripomočke .....	15
<b>3 PREGLED BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE RAKA V KLINIČNI RABI V SLOVENIJI V LETIH OD 2018 DO 2020 .....</b>	<b>18</b>
3.1 Pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih od 2018 do 2020.....	18
3.2 Možni prihranki ob uporabi podobnih bioloških zdravil.....	33
<b>4 PRIHODNOST ODLOČANJA O TERAPIJAH ZA ZDRAVLJENJE RAKA.....</b>	<b>38</b>
<b>SKLEP.....</b>	<b>42</b>
<b>LITERATURA IN VIRI .....</b>	<b>45</b>

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Biološke učinkovine za zdravljenje raka odobrene/v pregledu s strani Evropske agencije za zdravila in medicinske pripomočke .....	17
Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Slovenij v letih 2018 - 2020 .....	21
Tabela 3: Rezultati preračunov različnih indeksov za število porabljenih pakiranj in vrednost porabljenih bioloških zdravil za zdravljenje raka, z upoštevanjem podatkov za zdravila, ki so se uporabljala v obeh izbranih letih.....	28
Tabela 4: Skupna vrednost števila pakiranj in skupna vrednost porabljenih zdravil, ki so se uporabljala tako v letu 2018 kot tudi v letu 2019 .....	29
Tabela 5: Skupna vrednost števila pakiranj in skupna vrednost porabljenih zdravil, ki so se uporabljala tako v letu 2019 kot tudi v letu 2020 .....	30
Tabela 6: Rezultati preračunov indeksa količin in vrednosti porabljenih bioloških zdravil za zdravljenje raka z upoštevanjem vseh podatkov .....	31

Tabela 7: Število bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji v letih 2018-2020 .....	31
Tabela 8: Biološke učinkovine, za katere smo v enem letu porabili več kot 1 milijon EUR .....	32
Tabela 9: Preračun vrednosti na pakiranje za trastuzumab .....	34
Tabela 10: Preračun vrednosti na pakiranje za rituksimab 500 mg/50 mL.....	35
Tabela 11: Preračun vrednosti na pakiranje za rituksimab 100 mg/10 mL.....	35
Tabela 12: Preračun vrednosti na pakiranje za bevacizumab 400 mg/16 mL.....	36
Tabela 13: Preračun vrednosti na pakiranje za bevacizumab 100 mg/4 mL.....	36
Tabela 14: Biološka zdravila za zdravljenje raka in potek njihove patentne zaščite .....	37

## KAZALO SLIK

Slika 1: Viri financiranja zdravstva v Sloveniji .....	6
Slika 2: Tekoči izdatki za zdravstvo v Sloveniji v letih 2010 - 2020.....	7
Slika 3: Celokupni izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago v Sloveniji v tekočih cenah .....	9
Slika 4: Odstotni delež rakavih obolenj glede na spol v Sloveniji leta 2018.....	11

## SEZNAM KRATIC

angl. – angleško

**ATC** – (angl. anatomical therapeutic chemical); anatomsko terapevtsko kemična

**BDP** – bruto družbeni proizvod

**DDD** – (angl. defined daily dose); definiran dnevni odmerek

**DZZ** – dopolnilno zdravstveno zavarovanje

**EMA** – (angl. European Medicines Agency); Evropska agencija za zdravila in medicinske pripomočke

**EU** – Evropska unija

**FDA** – (angl. Food and Drug Administration); Ameriški urad za hrano in zdravila

**HGF** – (angl. hematopoietic growth factor); hematopoetski rastni dejavnik

**IL** – interlevkin

**IFN** – interferon

**OECD** – (angl. Organisation for Economic Co-operation and Development); Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj

**OZZ** – obvezno zdravstveno zavarovanje

**ZDA** – Združene države Amerike

**ZZZS** – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

## UVOD

V Sloveniji se izdatki za zdravstvo vsakoletno povečujejo, kar nam kažejo podatki o izdatkih in financiranju zdravstva, ki jih objavlja Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (angl. Organisation for Economic Co-operation and Development, v nadaljevanju OECD) (OECD, 2022). Javno zdravstveni sistem pri nas se večinoma financira iz prispevkov za obvezno zdravstveno zavarovanje, ostali del sredstev pa se preko zdravstvenih zavarovalnic zagotavlja s sistemom prostovoljnega dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Iz podatkov lahko razberemo, da se vsakoletno povečujeta oba glavna vira financiranja zdravstva (Černič, 2020; Juvančič, 2020).

Kar 20 % celotnih izdatkov za zdravstvo med državami OECD predstavljajo izdatki za zdravila (Belloni, Morgan & Paris, 2016; OECD, 2022). Tudi ti izdatki se vsakoletno povečujejo. Farmacevtska industrija se nenehno razvija, zato se povečuje število novih zdravil na trgu. Nova zdravila lahko ponujajo alternativo že obstoječim metodam zdravljenja, ali pa predstavljajo povsem novo zdravljenje za bolezenska stanja, ki so bila do tedaj poznana kot neozdravljiva. Cena novih zdravil je lahko zelo visoka, kar lahko močno vpliva na zdravstveni proračun (OECD, 2020). Poleg tega se tudi količina porabljenih zdravil z leti povečuje v večini terapevtskih razredov. Razloga za to sta predvsem staranje prebivalstva in posledično večja pojavnost kroničnih obolenj (rak, diabetes, duševne bolezni) (Belloni idr., 2016; OECD, 2022).

Povečevanje izdatkov za zdravila sovpada tudi z višanjem izdatkov za protirakava zdravila (Bach, 2009). To je posledica velikega števila novih zdravil, višjih cen le-teh ter tudi večje porabljene količine onkoloških zdravil (OECD, 2020). Napovedi kažejo, da bodo nova onkološka zdravila še naprej največ prispevala k rasti izdatkov za zdravila. Pričakovati je, da bo teh zdravil vedno več, da bodo cene visoke in da bo povpraševanje po njih vedno večje (Belloni idr., 2016; OECD, 2022).

Med dražje terapije za zdravljenje raka spadajo biološka zdravila. Biološka zdravila so zdravila, ki kot zdravilno učinkovino vsebujejo biološko učinkovino, ki je pridobljena z biološkim virom ali izpeljana iz biološkega vira oziroma učinkovino, ki je pridobljena s postopkom, pri katerem so vključeni biološki sistemi (Zakon o zdravilih (ZZdr-2), Ur. l. RS, št. 17/14 in 66/19). Biološke učinkovine so molekule, ki so zelo kompleksne, kot npr. monoklonska protitelesa. V klinični rabi so biološka zdravila vedno bolj popularna, saj so tarčna in posledično povzročajo manj neželenih učinkov (Bauman, 2016).

Pri bioloških zdravilih ločimo originalna biološka zdravila in podobna biološka zdravila. Originalna biološka zdravila so dražja, saj so prva na trgu in nekaj let zadržujejo monopol, ker imajo zaradi patentne zaščite ekskluzivne pravice za prodajo (Gupta, Kumar, Roy & Gaud, 2010). Podobna biološka zdravila so pa neke vrste "generična" biološka zdravila. Zaradi kompleksnosti bioloških učinkovin pri bioloških zdravilih ne moremo govoriti o

pravih generikih, saj imajo podobna biološka zdravila lahko rahlo različno strukturo biološke učinkovine, ker so proizvedena v živih bioloških sistemih. Kljub temu imajo ta zdravila dokazano enako biološko uporabnost, varnost in učinkovitost kot njihova referenčna biološka zdravila (Štrukelj, 2015). Glavna prednost podobnih bioloških zdravil je tako njihova nižja cena, ki je od cene originalnega zdravila nižja za 20–30 % (Francescon, Fornasier & Baldo, 2016).

Za zdravljenje raka je v Evropski uniji s strani Evropske agencije za zdravila in medicinske pripomočke (angl. European Medicines Agency, v nadaljevanju EMA) trenutno registriranih več kot 40 različnih bioloških zdravilnih učinkovin, še nekaj dodatnih novih bioloških učinkovin pa je trenutno v presoji. Nekaj več bioloških zdravilnih učinkovin je registriranih v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA) s strani Ameriškega urada za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, v nadaljevanju FDA), kjer imajo trenutno v presoji tudi nekaj več novih bioloških učinkovin kot v Evropi (The Antibody Society, 2022).

Zaradi patentne zaščite zdravila, ki traja 20 let, so šele v zadnjih letih na trg začela prihajati podobna biološka zdravila za zdravljenje raka. V EU je bilo prvo odobreno leta 2017 (European Medicines Agency, 2019; Biosimilar Development, 2017). Do septembra 2022 so bila v EU odobrena podobna biološka zdravila za tri biološke učinkovine: bevacizumab, rituximab ter trastuzumab (Biosimilars Nederland, 2022). V prihodnjih letih se nekaterim zdravilom izteka patentna zaščita, zato je pričakovati, da se bo število novih podobnih bioloških zdravil hitro povečevalo (Eisenstein, 2019; Konstantinidou, S., Papaspiliou, A., & Kokkotou, E. 2019).

Na podlagi pregleda trenutno odobrenih bioloških zdravil za zdravljenje raka v Evropski uniji bomo v magistrskem delu raziskali trenutno stanje na tem področju v Sloveniji. Z najnovejšimi aktualnimi podatki bomo prikazali porabo bioloških in podobnih bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji. Poleg tega bomo s pregledom literature skušali napovedati odločitve držav o terapijah za zdravljenje rakavih obolenj v prihodnosti.

Glede na omenjena področja, ki jih bomo raziskali v magistrskem delu, bo uporabna vrednost magistrskega dela to, da združuje novejšje podatke o izdatkih za zdravila, bioloških zdravilih v klinični rabi v Sloveniji ter se s pregledom trendov ozira v prihodnost.

Namen magistrskega dela je na podlagi dostopnih podatkov o porabi zdravil, ki jih vsakoletno objavlja ZZZS (ZZZS, 2022b), zbrati čim več relevantnih podatkov o porabi originalnih bioloških in podobnih bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji, raziskati trenutno stanje na omenjenem področju v Sloveniji ter poskušati napovedati trende v terapiji za zdravljenje rakavih obolenj ob stalnem višanju obsega izdatkov za zdravila.

Cilj magistrskega dela je izdelati pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji od leta 2018 do 2020. Pregled bo vseboval ključne podatke o porabljenih zdravilih, število različnih originalnih bioloških in podobnih bioloških zdravil,

ki se uporabljajo v klinični rabi, količino porabljenih originalnih bioloških in podobnih bioloških zdravil, ceno porabljenih originalnih bioloških in podobnih bioloških zdravil ter celotne izdatke za izbrano skupino zdravil.

Na podlagi izdelanega pregleda je cilj opisati trende števila, količin in celotnih izdatkov za biološka zdravila za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji.

Poleg tega je cilj magistrske naloge tudi proučiti že obstoječo literaturo in raziskave o napovedih za prihodnje odločanje o novih terapijah za zdravljenje raka, pri čemer se bomo posvetili predvsem na Sloveniji.

V magistrskem delu bomo skušali odgovoriti na naslednji raziskovalni vprašanji:

- Kakšni so trendi porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji v letih od 2018 do 2020?
- Kako se bodo države v prihodnje odločale o sprejemu novih terapij za zdravljenje raka v košarice zdravstvenih dobrin?

V prvem, teoretičnem delu, magistrsko delo vsebuje glavne podatke o rasti izdatkov za zdravstvo in zdravila v Sloveniji in drugje po svetu, predstavitev bioloških zdravil, s poudarkom na bioloških zdravilih za zdravljenje raka. V sklopu tega dela je narejen tudi pregled s strani Evropske agencije za zdravila odobrenih bioloških zdravil za zdravljenje raka.

Drugi, empirični del magistrskega dela, vsebuje pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji v letih od 2018 do 2020, ki je prikazan v tabeli. Pregled vsebuje podatke o zdravilih, zdravilnih učinkovinah ter količini porabljenih pakiranj in vrednosti porabljenih zdravil za vsa 3 izbrana leta.

Za pripravo pregleda smo uporabili javno dostopne podatke o porabi zdravil. Le-te objavlja ZZZS v obsežnih tabelah, ki skupaj vsebujejo različne podatke za več kot 4000 različnih zdravil. Velika količina podatkov zbranih na enem mestu je sicer zaželena, a hkrati močno zmanjša njihovo preglednost. S filtriranjem teh tabel za poenostavitev in prikaz samo specifičnih skupin zdravil, v našem primeru bioloških zdravil za zdravljenje raka, lahko izboljšamo preglednost ter omogočimo hitrejši pregled nad relevantnimi podatki. V prvem koraku smo podatke s treh list zdravil (receptne liste, seznama A in seznama B) (ZZZS, 2022b) filtrirali glede na anatomsko terapevtsko kemično klasifikacijo (angl. Anatomical Therapeutic Chemical, v nadaljevanju ATC ). Podatek o ATC klasifikaciji vsakega zdravil je del omenjenih tabel, zato smo s pomočjo takšnega razvrščanja lahko izbrali samo zdravila za zdravljenje raka. V drugem koraku smo vsa dobljena zdravila s pomočjo spletne baze podatkov DrugBank uvrstili med konvencionalna oziroma biološka zdravila (DrugBank, 2022a). Za boljši pregled dobljenih rezultatov smo izdelali skupno tabelo samo s podatki o porabi bioloških zdravil za zdravljenje raka. Nato smo na podlagi pridobljenih rezultatov in izdelane tabele primerjali število, količine ter vrednosti porabljenih bioloških zdravil za zdravljenje raka v letih od 2018 do 2020.

V tretjem koraku smo s pomočjo Centralne baze zdravil za vsa zdravila določili, ali so originalna biološka ali podobna biološka (*Centralna baza zdravil*, 2022). Na podlagi dobljenih rezultatov smo potem sklepali o trendu števila novih originalnih in podobnih bioloških zdravil.

V četrtem koraku smo za vse tri biološke zdravilne učinkovine, ki imajo na trgu že podobna biološka zdravila, izračunali, katera izmed omenjenih zdravil so cenejša. Na podlagi teh podatkov smo izračunali možen prihranek, če bi celotno količino dražjih bioloških zdravil zamenjali z ekvivalentnimi, a cenejšimi zdravili.

V zadnjem delu magistrskega dela smo z iskanjem literature predstavili, kako se bodo države v prihodnosti odločale o novih terapijah za zdravljenje raka. Tako smo naredili pregled nad pomembnejšimi zaključki že izvedenih raziskav, ki lahko služijo kot možnosti za zmanjšanje izdatkov za zdravila za zdravljenje raka.

Izdelan pregled porabe bioloških zdravil lahko služi tako plačnikom zdravstvenih storitev (ZZZS in zdravstvenim zavarovalnicam) kot tudi izvajalcem in prejemnikom zdravstvenih storitev. ZZZS in zdravstvene zavarovalnice imajo možnost za hiter pregled nad najpomembnejšimi podatki o izbranih zdravilih. Izvajalci in prejemniki zdravstvenih storitev pa imajo predvsem pregled nad ceno zdravil, kar bi morda lahko vplivalo na predpisovanje cenejših, a enako varnih in učinkovitih zdravil.

Podoben vpliv pa imajo tudi predstavljene možnosti odločanja v prihodnosti. Pregled nad pomembnejšimi zaključki ima veliko vrednost predvsem za plačnike zdravstvenih storitev, ki lahko na enem mestu dobijo zbrane relevantne informacije, na podlagi katerih lahko sprejemajo odločitve o svojem prihodnjem poslovanju.

V sklepu magistrskega dela smo prikazali pomembnejše ugotovitve ter odgovorili na zastavljeni raziskovalni vprašanji. Opisali smo tudi morebitne omejitve, s katerimi smo se srečevali med izdelavo magistrskega dela.

## **1 IZDATKI ZA ZDRAVILA**

### **1.1 Pregled slovenskega zdravstvenega sistema**

V Sloveniji je zdravstvo organizirano po načelu univerzalnega obveznega zdravstvenega zavarovanja (v nadaljevanju OZZ). Značilnost OZZ je en ponudnik, ki je v Sloveniji Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZZS) (Petrič & Maresso, 2018).

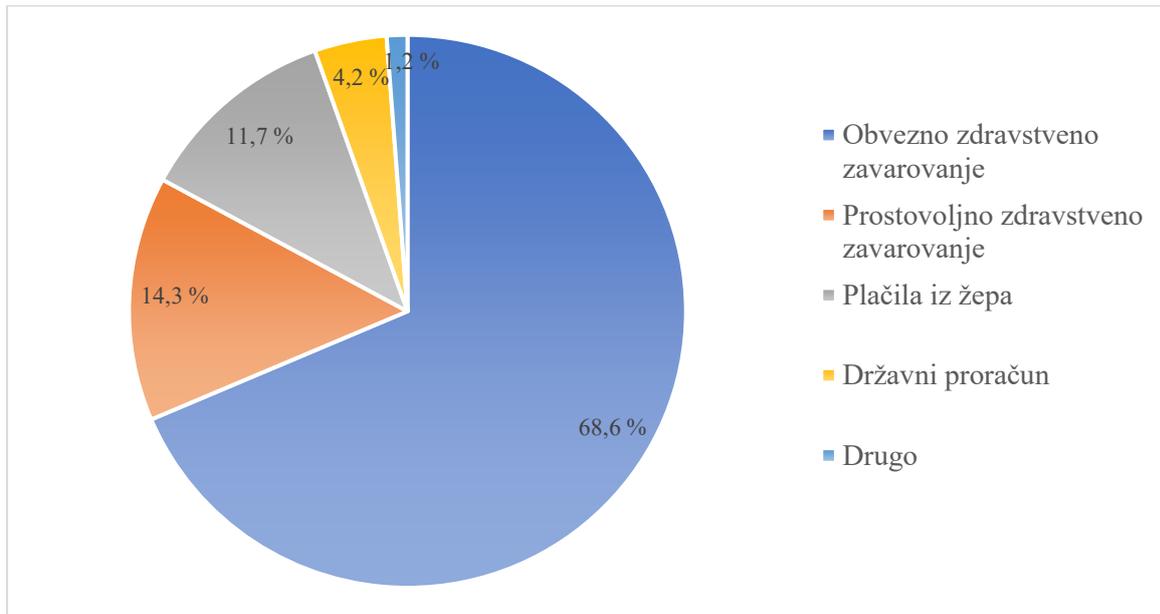
Pod okriljem ZZZS se v skladu z določbami Zakona o zdravstveni dejavnosti izvaja javna zdravstvena dejavnost na primarni ravni, ki obsega osnovno zdravstveno in lekarniško dejavnost, na sekundarni ravni, ki obsega specialistično ambulantno in bolnišnično dejavnost, ter na terciarni ravni, ki obsega dejavnosti klinik, kliničnih inštitutov, kliničnih

oddelkov oziroma drugih pooblaščenih zdravstvenih zavodov (Uradni list RS, št. 23/05 – uradno prečiščeno besedilo, 15/08 – ZPacP, 23/08, 58/08 – ZZdrS-E, 77/08 – ZDZdr, 40/12 – ZUJF, 14/13, 88/16 – ZdZPZD, 64/17, 1/19 – odl. US, 73/19, 82/20, 152/20 – ZZUOOP, 203/20 – ZIUPOPdve, 112/21 – ZNUPZ, 196/21 – ZDOsk in 100/22 – ZNUZSZS).

Zdravstvena dejavnost na primarni ravni, ki vključuje zdravstvene službe splošne medicine, specialiste splošne in družinske medicine, pediatrije, ginekologije in zobozdravstva, je prvi bolnikov stik z zdravstvenimi storitvami. Na primarni ravni je obravnavanih največ bolnikov in ker deluje po sistemu vratarstva, lahko bolnike, glede na njihove potrebe, napoti tudi na višje ravni zdravstvenega sistema. Poleg tega je na primarni ravni organizirana tudi lekarniška dejavnost, ki jo izvajajo javni lekarniški zavodi in zasebni lekarnarji s koncesijo. Z lekarniško dejavnostjo se zagotavlja dostopnost do zdravil in drugih izdelkov za podporo zdravljenja bolnikom in zdravstvenim delavcem ter tudi svetovanje glede pravilne, varne in učinkovite uporabe. Zdravstvena dejavnost na sekundarni ravni zagotavlja diagnostiko, zdravljenje, rehabilitacijo ter tudi nastanitev in prehrano, kar je organizirano v sklopu splošnih in specialnih bolnišnic. Terciarna zdravstvena dejavnost pa zagotavlja najzahtevnejše zdravstvene storitve na ambulantni ali bolnišnični način, poleg tega pa v okviru medicinske fakultete vključuje tudi znanstvenoraziskovalno in vzgojno izobraževalno dejavnost (Ministrstvo za zdravje, 2022).

Financiranje zdravstva temelji na Bismarckovem modelu, kar pomeni, da se v večini financira iz prispevkov za obvezno zdravstveno zavarovanje. Za Bismarckov sistem, katerega temelje je postavil Otto von Bismarck že leta 1883, je značilna solidarnost, vanj plačujejo delodajalci in delojemalci (Tulchinsky, 2018). Glavno načelo slovenskega zdravstvenega sistema je solidarnost. Razpoložljive zdravstvene dobrine se med porabnike delijo glede na njihove potrebe in ne glede na njihov finančni vložek. OZZ zagotavlja vse vrste solidarnosti: med bolnimi in zdravimi, med moškimi in ženskami, med starimi in mladimi, med ljudmi z različnimi dohodki, med zaposlenimi in brezposelnimi ter med ljudmi iz različnih geografskih območij. Z 11. členom zakona o prispevkih za socialno varnost (Uradni list RS, št. 5/96, 18/96 – ZDavP, 34/96, 87/97 – ZDavP-A, 3/98, 7/98 – odl. US, 106/99 – ZPIZ-1, 81/00 – ZPSV-C, 97/01 – ZSDP, 97/01, 62/10 – odl. US, 40/12 – ZUJF, 96/12 – ZPIZ-2, 91/13 – ZZVZZ-M, 99/13 – ZSVarPre-C in 26/14 – ZSDP-1) je določeno, da prispevki delodajalcev in delojemalcev za OZZ skupaj obsegajo 13,45 % bruto plače delavca. V Sloveniji ta delež pridobljenih sredstev obsega dve tretjini vseh izdatkov za zdravstvo. Dodatna sredstva za financiranje zdravstva so pridobljena iz prostovoljnega dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja (v nadaljevanju DZZ), plačil iz žepa ter iz virov iz državnega proračuna. Točni odstotki določenih virov financiranja so prikazani na sliki 1 (OECD, 2021).

Slika 1: Viri financiranja zdravstva v Sloveniji



Vir: OECD (2021).

Poleg OZZ, ki predstavlja največji del financiranja, ima velik del tudi DZZ, ki obsega 15 % vseh virov financiranja. DZZ v Sloveniji ni obvezno in za razliko od OZZ ne zagotavlja vseh oblik solidarnosti, zagotavlja pa solidarnost med bolnimi in zdravimi, med moškimi in ženskami, med starimi in mladimi ter med ljudmi iz različnih geografskih področij. V DZZ je javni interes Republike Slovenije in deluje kot razbremenitev javnega financiranja (OECD, 2018). Ker DZZ pokriva razliko do polne vrednosti določenih zdravstvenih storitev, ki niso v celoti krite iz OZZ, je vanj vključena skoraj celotno slovensko prebivalstvo. Otroci, učenci in študenti, ki se redno šolajo do 26. leta starosti, otroci in mladostniki z motnjami v telesnem in duševnem razvoju ter otroci in mladostniki z nezgodno poškodbo glave in okvaro možganov so plačila DZZ oproščeni. V Sloveniji DZZ ponujajo 3 zavarovalnice: Vzajemna zdravstvena zavarovalnica d.v.z., Generali zavarovalnica d.d. Ljubljana ter Triglav, zdravstvena zavarovalnica d.d. (Milenkovič Kramer, 2016; Tajnikar idr., 2016).

Kot omenjeno se ZZZS v večini financira iz OZZ, v katerega prispevajo delodajalci in delojemalci. Posledično je tak način financiranja zelo občutljiv na nihanja na trgu delovne sile. Ob nižji stopnji zaposlenosti in ob nižjih bruto plačah (kot je bilo npr. v času gospodarske krize) se tudi prispevki za ZZZS zmanjšajo, kar otežuje dolgoročno planiranje finančnih sredstev za zdravstvo (Cylus, 2015; ZZZS, 2022a).

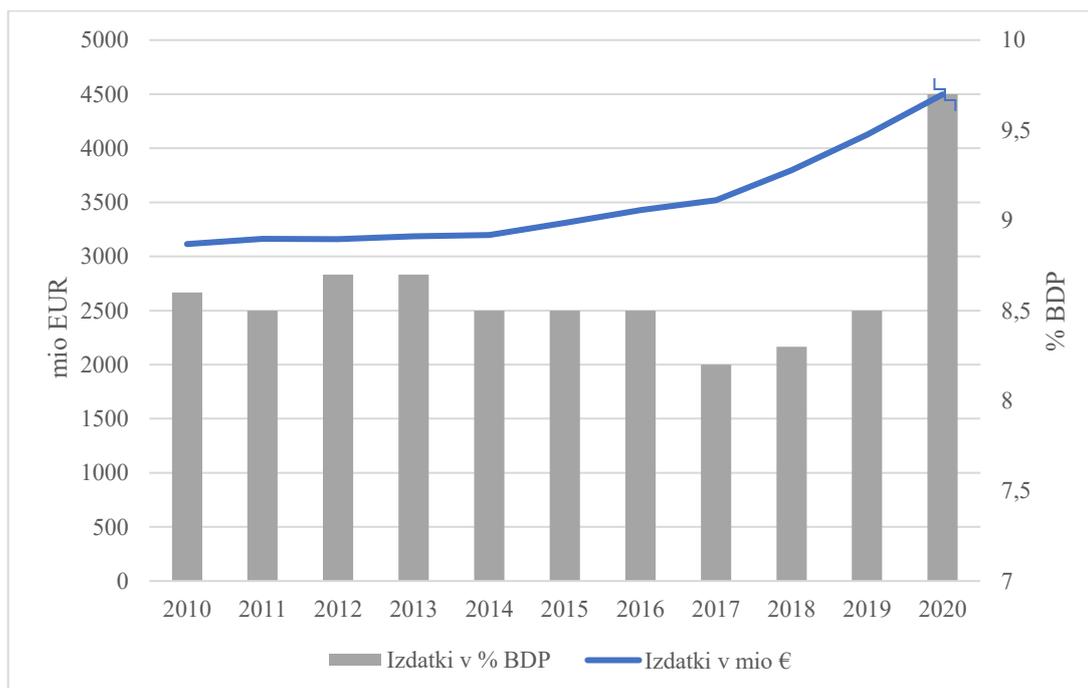
## 1.2 Izdatki za zdravstvo

Po obdobju počasne in negativne rasti izdatkov za zdravstvo zaradi krize leta 2008 so se le-ti v evropskih državah do sedaj ponovno začeli zviševati. Od leta 2015 do leta 2019 se je v

državah OECD povprečna vrednosti izdatkov na prebivalca v povprečju dvignila za 2,7 % (OECD, 2021).

Tudi v Sloveniji se tekoči izdatki za zdravstvo povečujejo. Leta 2020 so obsegali približno 4500 milijonov EUR, kar je predstavljalo 9,7 % bruto družbenega proizvoda (v nadaljevanju BDP). Podatki o tekočih izdatkih za zdravstvo v Sloveniji od leta 2010 do leta 2020 so prikazani na sliki 2.

Slika 2: Tekoči izdatki za zdravstvo v Sloveniji v letih 2010 - 2020



Vir: OECD (2022).

Opazimo lahko vztrajno dviganje izdatkov, kar sovpada s trendom tudi v ostalih evropskih državah. Če te izdatke pretvorimo v % BDP, da jih lahko bolje primerjamo med sabo, ugotovimo, da izdatki za zdravstvo pri nas predstavljajo od 8,2 % do 9,7 % BDP. Najbolj odstopa podatek za leto 2020, ko so izdatki obsegali 9,7 % BDP. To je kar 1,2 % BDP več kot leta 2019, ko so izdatki za zdravstvo predstavljali 8,5 % takratnega BDP (OECD, 2022). Znatno povišanje izdatkov v letu 2020 je posledica večje zdravstvene porabe zaradi boja proti Covid-19 ter tudi zaradi znižanja BDP zaradi omejitev, ki so sledile ob pojavu pandemije in so zmanjšale ekonomsko aktivnost (OECD, 2021). Posledično podatek iz preteklega leta ni nujno najbolj reprezentativen.

Če želimo podatkom o izdatkih za zdravstvo v Sloveniji dati dodatno težo, jih lahko primerjamo z izdatki za zdravstvo v drugih državah OECD. Če podatke o izdatkih za zdravstvo v letu 2020 zaradi izjemnih razmer izključimo, je relevantna primerjava podatkov za leto 2019. Takrat je povprečje izdatkov za zdravstvo držav OECD znašalo 8,8 %, kar Slovenijo uvršča pod povprečje. Države OECD, ki so porabile največji del BDP za zdravstvo

so ZDA (16,8 %), Nemčija (11,7 %) ter Švica (11,3 %). Vse so torej v letu 2019 za zdravstvo porabile kar nekaj odstotkov BDP več kot v Sloveniji (OECD, 2022).

Pričakovano je, da se bodo izdatki za zdravstvo v prihodnosti še povečevali, v Evropi tudi na račun staranja prebivalstva. Po napovedih se bo v Sloveniji od leta 2019 do 2070 pričakovana življenjska doba ob rojstvu za ženske dvignila iz 84,5 na 90,4 let (za 5,9 let) za moške pa iz 78,7 na 85,9 let (za 7,2 leti). To bo zagotovo pripomoglo k večjim izdatkom za zdravstvo, saj izdatki za zdravstvo in dolgotrajno oskrbo hitro naraščajo po 60. letu starosti (European Commission, 2021).

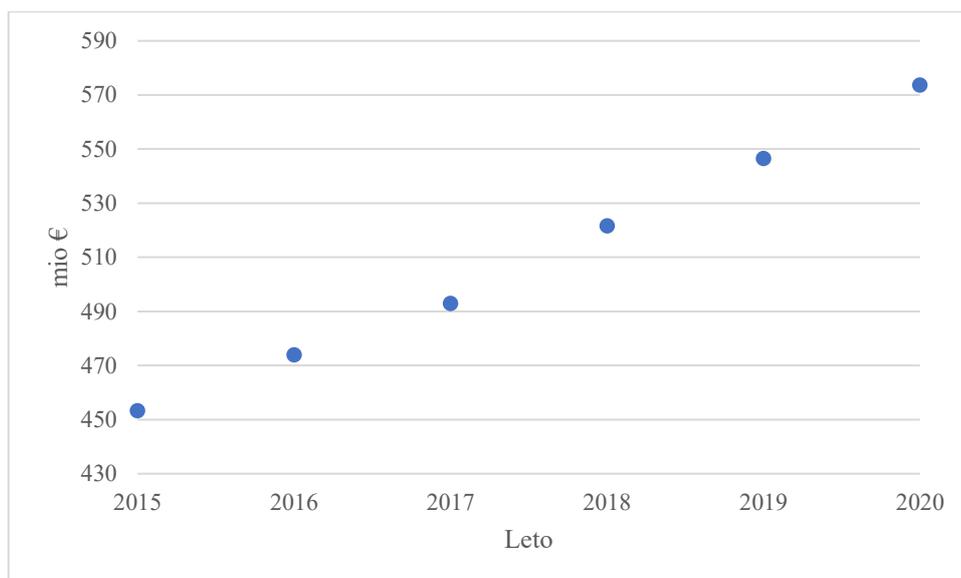
### **1.3 Celokupni izdatki za zdravila**

Strukturo tekočih izdatkov za zdravstvo lahko razdelimo po osnovnih namenih zdravstvenega varstva na: storitve kurativnega zdravljenja in rehabilitacije, storitve dolgotrajne oskrbe, pomožne zdravstvene storitve, zdravila in drugo medicinsko blago, preventivo ter upravljanje zdravstvenega varstva in zavarovanj. Podrobneje se bomo osredotočili na izdatke za zdravila, ki so podskupina zdravil in drugega medicinskega blaga.

Po podatkih OECD o izdatkih za zdravila v tekočih cenah za obdobje med leti 2015 in 2020 lahko hitro vidimo, da celokupni izdatki za zdravila pri nas vsako leto rastejo, kar je prikazano na sliki 3. V omenjenem obdobju so se izdatki za zdravila dvignili za skoraj 30 % (OECD, 2022).

Rast izdatkov za zdravila lahko razdelimo na tri komponente: spremembe v cenah zdravil, spremembe v količini porabljenih zdravil ter spremembe v uporabljenih terapevtskih kombinacijah zdravil. S spremembami v cenah zdravil se nanašamo na spremembe cen že poznanih zdravil. Te spremembe se lahko zgodijo v primeru, ko na trg pride generično zdravilo, ki povzroči znižanje cene originalnega zdravila. Količina porabljenih zdravil se z leti povečuje v večini terapevtskih razredov. Razlogi za to so staranje prebivalstva, večja prevalenca za razvoj kroničnih obolenj, kot so rak, srčno-žilna obolenja, diabetes ter duševne bolezni. Spremembe v uporabljenih terapevtskih kombinacijah zdravil se nanašajo na spremembe v tipu zdravil za dano bolezensko stanje (pogosto v istem terapevtskem razredu). Na te komponente vpliva veliko dejavnikov, med njimi tudi dinamika farmacevtskega trga (Belloni idr., 2016). Nenehen razvoj farmacevtske industrije vsako leto rezultira v velikem številu novih zdravil, ki dobijo dovoljenje za promet in pridejo na trg ter preidejo v klinično rabo. Nova zdravila so lahko inovativna in predstavljajo nove oblike zdravljenja do tedaj še neozdravljivih bolezni ali pa so služijo kot dodatna možnost ali oblika že poznanim oblikam zdravljenja. Cena predvsem novih inovativnih zdravil je lahko zelo visoka in posledično vpliva tudi na večanje izdatkov za zdravila in celotnih izdatkov za zdravstvo (OECD, 2018).

Slika 3: Celokupni izdatki za zdravila v Sloveniji v tekočih cenah



Vir: OECD (2022).

V zadnjih letih povečevanje rasti izdatkov za zdravstvo in tudi za zdravila sovpada med drugim tudi z novimi dražjimi terapijami za zdravljenje rakavih obolenj (Bach, 2009). Število novih zdravil za zdravljenje rakavih obolenj se naglo povečuje, prav tako so se tudi cene in količine onkoloških zdravil v Evropi v zadnjem desetletju podvojile (OECD, 2020). Za 12 od 13 odobrenih zdravil za zdravljenje raka v ZDA so leta 2012 stroški znašali več kot 100.000 USD na leto (Light & Kantarjian, 2013). Po napovedih sodeč bodo nova onkološka zdravila še naprej največ prispevala k rasti izdatkov za zdravila. Teh zdravil bo vedno več, cene bodo visoke in vedno več bo bolnikov, ki jih bo potrebovalo (Belloni idr., 2016; OECD, 2022). Onkologija je tako področje, kjer se pričakuje največji porast izdatkov (Light & Kantarjian, 2013).

V Evropi je rak 2. glavni vzrok smrti, takoj za kardiovaskularnimi boleznimi. Vsako leto na novo diagnosticirajo raka pri 2,6 milijona ljudi, umre pa jih 1,2 milijona. V Evropi je četrtnina vseh primerov raka, kljub temu da v njej živi le 10 % svetovne populacije. Tako je očitno, da je rak velika grožnja naši skupnosti. Skupni ekonomski vpliv raka v Evropi je 100 milijard EUR letno (European Commission, 2022a).

Rak je eden pomembnejših dejavnikov, ki pripomorejo k prezgodnjim smrtim v EU. Nima vpliva le na zdravje posamičnih ljudi, ampak ima tudi precejšen socialni in ekonomski vpliv. Bolezen bremeni nacionalne zdravstvene in socialne sisteme, vladne proračune in vpliva na produktivnost in gospodarsko rast (European Commission, 2022b).

#### 1.4 Incidenca in prevalenca rakavih obolenj v Sloveniji in širše

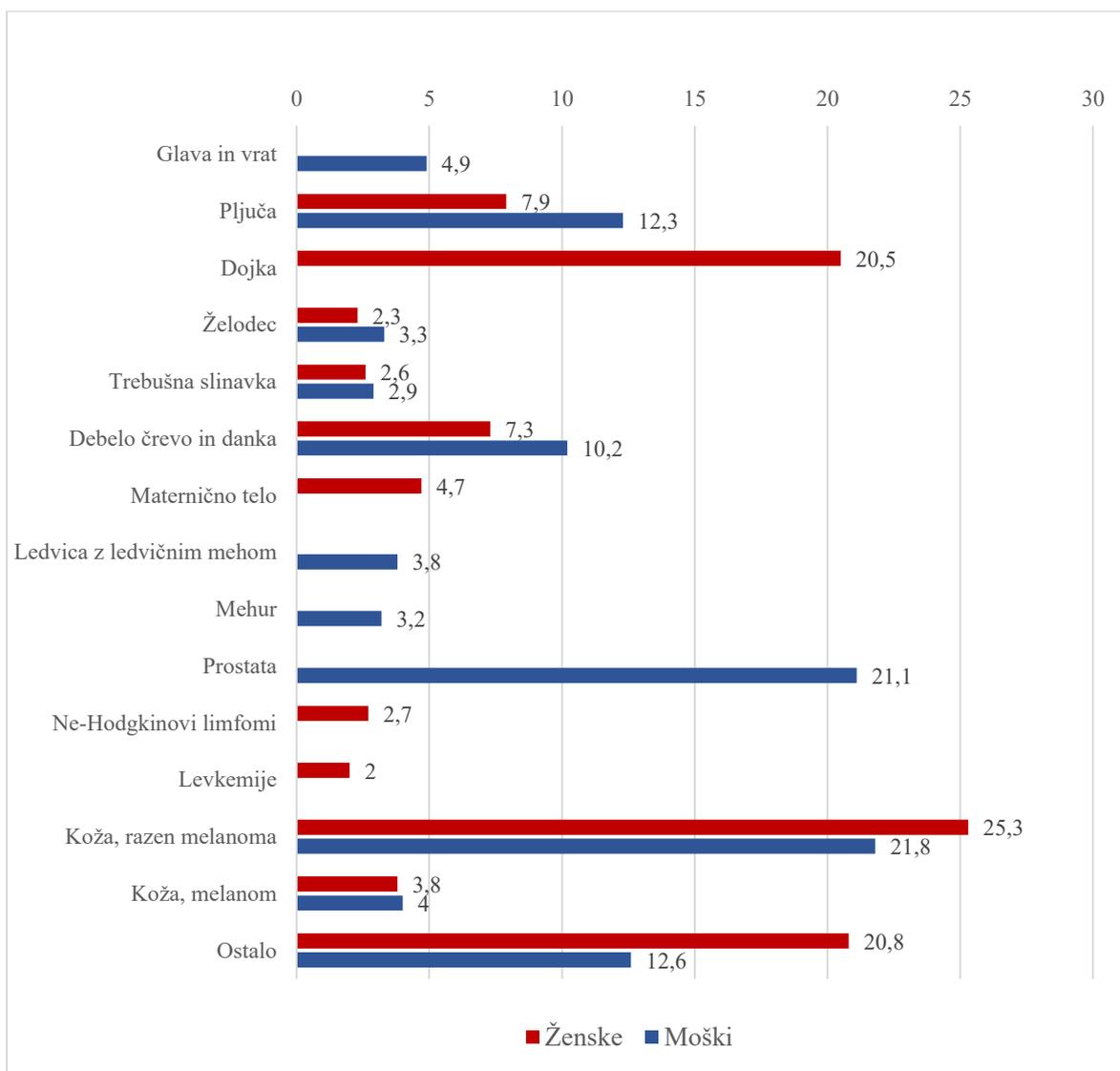
Kar 24 % vseh smrti med populacijo držav OECD so v letu 2019 predstavljala rakava obolenja, ki so za srčno-žilnimi obolenji drugi glavni vzrok smrti. Najpogostejši vzrok smrti tako pri moških (24 % vseh smrti, povezanih z rakavimi obolenji) kot tudi pri ženskah (17 % vseh smrti, povezanih z rakavimi obolenji) je rak pljuč. Sledi mu rak debelega črevesa in danke, ki predstavlja 11 % vseh smrti, povezanih z rakavimi obolenji. Rak dojke je drugi najpogostejši vzrok smrti za rakavimi obolenji pri ženskah in predstavlja 14 % vseh smrti. Kljub temu da se incidenca raka dojk povečuje, pa se smrtnost znižuje oz. stabilizira, kar je posledica zgodnejšega odkrivanja in zdravljenja. Pri moških je tretji najpogostejši vzrok smrti za rakavimi obolenji rak prostate, ki predstavlja 10 % vseh smrti (OECD, 2021).

Incidenca rakavih obolenj variira med državami OECD od 200 novih primerov na 100.000 prebivalcev v Mehiki, Čilu, Kolumbiji in Kostariki do 400 novih primerov na 100.000 prebivalcev v Avstraliji in na Novi Zelandiji. V povprečju je incidenca 294 novih primerov na 100.000 prebivalcev, v Sloveniji pa 309 novih primerov na 100.000 (podatki o incidenci so bili standardizirani glede na Segijevo svetovno populacijo za odstranitev vpliva razlik med starostnimi strukturami držav). Stopnja smrtnosti med državami OECD je v povprečju 191 smrti na 100.000 prebivalcev v letu 2019, medtem ko je v Sloveniji nekoliko višja, in sicer 224 smrti na 100.000 prebivalcev. Najvišje stopnje smrtnosti so na Madžarskem, na Slovaškem in v Latviji (povsod nad 230), najnižje pa v Mehiki, Turčiji in Kolumbiji (manj kot 145) (podatki o smrtnosti so bili standardizirani glede na populacijo držav OECD leta 2010). Do razmeroma velikih razlik med državami prihaja tudi zaradi državnih programov odkrivanja raka ter kakovosti spremljanja in poročanja podatkov o rakavih obolenjih (OECD, 2021).

Po podatkih, zbranih do leta 2018, v Sloveniji živi že dobrih 116.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za enim izmed rakavih obolenj. Vsako leto pa zboli še okoli 16.000 Slovencev, od tega okrog 8.500 moških in 7.000 žensk. Možnost pojava rakavih obolenj se viša predvsem pri starejši populaciji. Med zbolelimi v letu 2018 je bilo kar 64 % starejših od 65 let. Zaradi zmanjševanja rojstev in daljšanja življenjske dobe se slovensko prebivalstvo stara, zato je pričakovati, da se bo število novo odkritih primerov še povečevalo. Ob upoštevanju starostno standardizirane incidenčne stopnje opazimo, da se tveganje za nastanek rakavih obolenj veča počasneje. Prav tako z upoštevanjem staranja prebivalstva ugotovimo, da se umrljivost niža, kar je rezultat večje uspešnosti zdravljenja (Onkološki inštitut Ljubljana, 2021).

Najpogostejši rak pri nas je kožni rak (brez melanoma). Sledijo mu rak prostate, rak dojke ter rak debelega črevesa in danke. Odstotni delež rakavih obolenj po spolu je prikazan na sliki 4. Pojav najpogostejših rakavih obolenj, tako v Sloveniji kot tudi drugod, je močno povezan z nezdravim življenjskim slogom, čezmernim sončenjem, nezdravo prehrano, kajenjem in prekomernim pitjem alkohola. Za zmanjšanje pojava rakavih obolenj bi lahko veliko naredili že z ukrepi primarne preventive (Onkološki inštitut Ljubljana, 2021).

Slika 4: Odstotni delež rakavih obolenj glede na spol v Sloveniji leta 2018



Vir: Onkološki inštitut Ljubljana (2021).

Za izboljšanje izidov rakavih obolenj je potrebno ozaveščanje širše populacije o simptomih rakavih obolenj. Osredotočiti se je potrebno na zgodnje diagnosticiranje bolnikov, ki že imajo simptome bolezni, hkrati pa je potrebno vzpostaviti tudi državne programe presejanja za odkrivanje rakavih obolenj pri bolnikih, ki simptomov še nimajo. V ta namen imamo v Sloveniji vpeljane 3 presejalne programe: program organiziranega presejanja za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu ZORA, program organiziranega presejanja za zgodnje odkrivanje raka dojk DORA ter državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki SVIT. V programe so osebno vabljeni vsi ljudje določene starostne skupine, ki je za razvoj omenjenih rakavih obolenj najbolj rizična in ki imajo stalno prebivališče v Sloveniji. Udeležba v vseh programih je brezplačna, saj je pomembno, da se odzove čim več ljudi. Cilj uvedbe omenjenih programov je zmanjšati smrtnost in odkrivati

raka v zgodnejših stadijih, kar pripomore k boljšim izidom in kakovosti bolnikovega življenja (Onkološki inštitut Ljubljana, 2021).

## **2 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE RAKA**

### **2.1 Opredelitev bioloških zdravil**

Biološka zdravila so zdravila, ki vsebujejo aktivno učinkovino biološkega (bodisi mikrobiološkega, živalskega ali človeškega) izvora. Med biološka zdravila uvrščamo širok spekter različnih izdelkov, med katere spadajo imunološki medicinski izdelki (npr. cepiva), medicinski izdelki pridobljeni iz človeške krvi in plazme, napredni medicinski izdelki, pridobljeni npr. s celično ali gensko terapijo, izdelki pridobljeni z biotehnološkimi procesi ter ostali izdelki biološkega izvora. Od klasičnih zdravil se razlikujejo predvsem v tem, da imajo zaradi velike molekulske mase kompleksno tridimenzionalno strukturo. To vpliva na njihovo težje ovrednotenje s fizikalno-kemijskimi analiznimi metodami in določanje njihovega biološkega delovanja (Štrukelj & Kos, 2007). Njihov proizvodnji proces je zelo kompleksen, saj je od njega odvisna varnost, kakovost in učinkovitost izdelka, kar posledično vpliva tudi na višjo ceno bioloških zdravil (Belloni idr., 2016).

Področje, kjer se je zaradi odkritja in razvoja bioloških zdravil zgodil največji napredek v zdravljenju in lajšanju simptomov, je zagotovo onkologija. Ustaljene terapije zdravljenja rakavih obolenj, med katera spadajo kirurška odstranitev, obsevanje ter kemoterapija, imajo omejitve. Kirurška odstranitev in obsevanje sta učinkoviti predvsem pri zdravljenju lokaliziranih tumorjev, pri razsejani bolezni oz. na težje dostopnih mestih pa nista uporabni. Tradicionalna kemoterapija je prav tako učinkovita, vendar je lahko zelo nevarna za zdravo tkivo, kar povzroča veliko neželenih učinkov (Boyle, 2010; Novaković idr., 2009). V nasprotju s tem pa biološke zdravilne učinkovine delujejo tarčno in specifično, zato so zelo uporabne v onkologiji. Do danes je poznanih več tipov bioloških učinkovin, ki se uporabljajo v terapiji širokega spektra različnih rakavih obolenj ali pa kot podporna terapija za lajšanje simptomov. V nadaljevanju bomo predstavili glavne skupine bioloških učinkovin za zdravljenje raka. To so predvsem citokini, kot so rastni dejavniki, kolono-stimulirajoči dejavniki, interferoni (v nadaljevanju IFN), interlevkini (v nadaljevanju IL) ter največja in najširše uporabljena skupina, na katero se bomo osredotočili v magistrski nalogi, monoklonska protitelesa (Antineoplastic Agents, 2012; Boyle, 2010).

Citokini so polipeptidi ali glikoproteini, ki z različnimi signali delujejo na različne tipe celic in zagotavljajo rast, diferenciacijo, spodbujanje ali zaviranje imunskega odziva (Berraondo idr., 2019). Med citokine spada več skupin bioloških protirakavih zdravilnih učinkovin. IL so skupina citokinov, ki so pomembni dejavniki v mikrookolju tumorjev, saj posredujejo informacije med imunskimi in ostalimi celicami, IFN pa pomagajo na različne načine spodbujajo imunski odziv in sodelujejo pri obrambi pred virusnimi okužbami in rakom. IL so poimenovani s številkami za imenom, IFN pa po prvih treh črkah grške abecede: IFN-

alfa, IFN-beta ter IFN-gama (American Cancer Society, 2019). IFN-alfa se poleg zdravljenja različnih virusnih okužb (npr. hepatitis) uporablja tudi v zdravljenju nekaterih vrst raka. Tako interferon alfa 2a in 2b ter tudi IL-2 so proizvedeni s tehnologijo rekombinantne DNA v sevih bakterije *Esherichia coli* (Pranchevicius & Vieira, 2013).

Hematopoetski rastni dejavniki (angl. hematopoietic growth factors, HGF) prav tako spadajo med citokine. Skupina vključuje učinkovine, kot so eritropoetin in kolonije stimulirajoči dejavniki (med katere spadajo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim in drugi), ki spodbujajo nastajanje kostnega mozga pri nevtropeniji, ki je posledica presaditve kostnega mozga ali pa citotoksične terapije (Boyle, 2010). Ker se omenjene biološke učinkovine med drugim uporabljajo kot podporna terapija pri zdravljenju rakavih obolenj, jih v našem delu ne bomo obravnavali kot protirakavih učinkovin (Fey, 2011).

Poleg omenjenih bioloških učinkovin za zdravljenje raka pa je najpomembnejša največja skupina spojin, imenovana monoklonska protitelesa. Monoklonska protitelesa so protitelesa, ki so izdelana na način, da so usmerjena proti specifičnim antigenom na površini rakavih celic. So visoko specifična, poleg tega pa lahko delujejo tudi kot dostavni sistem za ostale citotoksične agente, kot so npr. zdravila, toksini, radioizotopi. V terapiji rakavih bolezni se monoklonska protitelesa uporabljajo v vsaj petih različnih aplikacijah, saj imajo več učinkovalnih mehanizmov. Lahko se direktno primejo na svojo tarčo ali pa delujejo kot prijemašče za druge celice (npr. za celice ubijalke). Lahko so usmerjena proti drugim proteinom, da izzovejo celični odziv in sprožijo različne dogodke v celicah. Lahko so uporabljajo tudi kot antigeni, da izzovejo protitumorski odziv ali pa spremenijo farmakološko obnašanje ostalih substanc, da se bodisi zviša bodisi zniža razpolovni čas ali distribucija le-teh (Ramaswami & Longo, 2018).

Monoklonska protitelesa se zaradi svoje kompleksnosti pridobivajo z uporabo sesalčjih bioloških sistemov, saj jim le ti lahko zagotovijo ustrezno strukturo. Dokaj preprosto jih lahko prepoznamo že po njihovem poimenovanju, saj imajo vsa končnico -mab. Črka pred končnico pa nam pove nekaj o njihovem izvoru, saj se ločijo po stopnji podobnosti s človeku lastnim protitelesom. Končnica -umab nam pove, da gre za humano protitelo, ki je najbolj podobno človeškemu, končnica -zumab, da gre za humanizirano protitelo, končnica -ksimab, da gre za himerno protitelo in končnica -omab, da gre za mišje protitelo, ki si s človeškim protitelesom ni podobno, saj nima skupnih niti najmanjših regij, ki so odgovorne za vezavo imunski celic. Slednja protitelesa so sicer najlažja za proizvodnjo, vendar so zaradi razlik v primerjavi s človeškimi protitelesi najmanj terapevtsko primerna, ker lahko izzovejo največ neželenih učinkov (Dembic, 2020).

Ker morajo biti monoklonska protitelesa proizvedena v celicah sesalcev, ki morajo biti za proizvodnjo žive, je cena proizvodnje zelo draga. Celice za življenje potrebujejo primerno temperaturo, tekočine, hranila, ... Za proizvodnjo enega grama protiteles je potreben 1 L s hranili obogatene kulture. Omenjeni procesi proizvodnje potekajo v bioreaktorjih. Ker je le te zelo težko čistiti, se velikokrat uporabljajo za enkratno uporabo in potem menjajo, kar še

dodatno dvigne ceno celotnega procesa proizvodnje. Poleg tega je treba protitelesa na koncu še očistiti in testirati v kontroli, da se zagotovi njihova varnost za uporabo na bolnikih. Tako v povprečju stane proizvodnja enega grama monoklonskih protiteles med 95–200 USD, v kar ni vključenih nobenih ostalih stroškov razvoja in izdelave zdravila (Vincent, 2022). Če bi tej ceni dodali še ceno povprečno 12-letnega razvoja in raziskav (Beall, Hwang & Kesselheim, 2019), vseh predkliničnih in kliničnih študij ter ostalih, v kliničnih študijah neuspešnih zdravil, bi se ta zagotovo še povišala.

DiMasi in sodelavci so ocenili povprečno ceno razvoja novih bioloških zdravil na 2,87 milijarde USD (DiMass, Grabowski & Hansen, 2016). Cena razvoja se je od leta 2007, ko je bila ocenjena na 1,2 milijardi dolarjev, kar krepko dvignila. Poleg tega so imela biološka zdravila takrat kar 30 % uspešnost v kliničnih študijah. Do leta 2016 je ta uspešnost padla na 12 %, kar predstavlja dodatno finančno breme za proizvajalce bioloških zdravil in vodi v višanje cen tistih zdravil, ki se prebijejo v klinično uporabo in redno terapijo (Farid idr., 2020). DiMasi in sodelavci so ocenili tudi, da se letno skupni stroški proizvodnje bioloških zdravil dvignejo za 8,5 % nad splošno stopnjo inflacije, kar pomeni, da so stroški razvoja biofarmaceutskih zdravil danes še višji (DiMass, Grabowski & Hansen, 2016).

Zaradi visoke cene izdelave monoklonskih protiteles je tudi končna cena izdelkov na trgu zelo visoka. Mediana letne cene zdravljenja s protitelesi za področje onkologije ali hematologije, ki jih je med letoma 1997 in 2016 odobrila FDA, je 142.833 USD. To je kar 100.000 USD več kot je letna cena zdravljenja s protitelesi na drugih področjih, kot so oftalmologija, infektologija, imunologija, področje kardiovaskularnih obolenj ter področje metabolnih bolezni. Na višjo ceno zdravljenja s protitelesi na področju onkologije in hematologije vpliva več dejavnikov. Za pokritje cen razvoja zdravil proizvajalci postavijo višje cene za zdravila, ki se uporabljajo v krajšem časovnem intervalu oz. za zdravila za redka obolenja. Pri raku je trajanje terapije po navadi krajše, običajno traja nekaj tednov oziroma mesecev, kar je manj v primerjavi z drugimi zdravili, pri katerih zdravljenje traja tudi več let. Poleg tega je nabor različnih možnosti zdravljenja pri rakavih in hematoloških obolenjih manjši, zaradi česar so plačniki manj občutljivi na visoko ceno, saj so pripravljeni plačati več (Inmaculada Hernandez idr., 2018).

Biološka zdravila lahko, podobno kot klasična zdravila, razdelimo na originalna in podobna biološka zdravila. Ta so podobna generičnim zdravilom klasičnih zdravil. Originalno biološko zdravilo je tisto, ki je inovativno in novo ter pride prvo na trg. To zdravilo je namenjeno zdravljenju do sedaj še neozdravljivih bolezni ali pa je njegov pristop zdravljenja izboljšava že obstoječi terapiji. Za prihod na trg potrebuje proizvajalec zdravila dovoljenje za promet. Le-to pridobi po potrditvi kakovosti, varnosti in učinkovitosti svojega izdelka z različnimi analiznimi metodami, farmakološko-toksikološkimi in kliničnimi študijami. Vsak proizvajalec novega originalnega zdravila si za svoje zdravilo zagotovi različne patente in si s tem pridobi ekskluzivno pravico prodaje na trgu. Po poteku patentne zaščite originalnega zdravila lahko na trg vstopijo generična zdravila, ki vsebujejo enako zdravilno učinkovino v enaki farmacevtski obliki z enako jakostjo. Generična zdravila se od originalnega ne smejo

razlikovati in morajo imeti enak povzetek osnovnih značilnosti in enaka navodila za uporabo. Proizvajalec generičnega zdravila za prihod na trg prav tako potrebuje dovoljenje za promet. Za pridobitev le-tega pa mu ni treba izvajati farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij, saj je zadosti že dokaz o bioekvivalenci originalnemu zdravilu (Štrukelj & Kos, 2007).

Glede na definicijo klasičnih generičnih zdravil lahko ugotovimo, da pri bioloških zdravilih pravih generičnih zdravil ni. Zaradi kompleksnosti proizvodnje je skorajda nemogoče izdelati biološko učinkovino z identično zgradbo, kot jo ima originalna učinkovina. V tem primeru zato uporabljamo izraz podobna biološka zdravila in ne generična zdravila, katerih struktura učinkovine je popolnoma enaka strukturi učinkovine originalnega zdravila. Pri podobnih bioloških zdravilih mora proizvajalec za pridobitev dovoljenja za promet posledično zadostiti precej strožjim kriterijem kot pri klasičnih generičnih zdravilih, saj mora izkazati primerljivo kakovost, varnost in učinkovitost z originalnim biološkim zdravilom. Za doseg tega pa so potrebne tudi klinične študije, ki pa niso tako obsežne kot pri originalnih bioloških zdravilih (Yang idr., 2019). Kljub izvedbi kliničnih študij se zaradi njihovega manjšega obsega velikokrat pojavlja skrb, da le-te težko zagotovijo popolno varnost zdravila, saj se lahko redki neželeni učinki v sklopu izvajanja študij ne pojavijo. Ravno delne in posledično cenejše klinične študije pa omogočajo nižjo ceno podobnih bioloških zdravil, kar je njihova glavna prednost. Tako lahko pomembno znižajo stroške zdravljenja in ugodno vplivajo na zdravstvene sisteme (Štrukelj & Kos, 2007) ter so hkrati dostopna tudi državam, ki si dragih originalnih zdravil ne morejo privoščiti (Ecker, Jones & Levine, 2015).

## **2.2 Odobrena zdravila za zdravljenje raka s strani Evropske agencije za zdravila in medicinske pripomočke**

Pred prihodom na trg morajo vsa zdravila v EU prejeti dovoljenje za promet z zdravilom. Evropski sistem omogoča več različnih postopkov pridobitve omenjenega dovoljenja: centraliziran postopek, decentraliziran postopek ter postopek z medsebojnim priznavanjem.

Za proizvajalce zdravil je v EU za vsa zdravila, ki so pridobljena s katerikoli biotehnološkim postopkom, obvezen centraliziran postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. Farmacevtska podjetja predložijo vlogo z ustrezno dokumentacijo agenciji EMA. Agencija EMA je bila ustanovljena leta 1995 z namenom zagotavljanja znanstvenih virov, ki omogočajo ustrezno vrednotenje, nadzor in farmakovigilanco zdravil. Strokovnjake, ki sodelujejo z agencijo EMA v sedmih različnih znanstvenih odborih, največkrat dajejo na voljo pristojni nacionalni organi držav članic. V primeru Slovenije je to Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP). Poleg tega pristojni nacionalni organi tesno sodelujejo z agencijo EMA tudi z namenom zagotavljanja učinkovite evropske regulative na področju zdravil (European Medicines Agency, 2016).

Po predložitvi vloge na agencijo EMA njen Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v roku 210 dni znanstveno oceni vlogo in poda priporočilo Evropski komisiji o odobritvi oz. zavrnitvi izdaje dovoljenja za promet. Evropska komisija nato dokončno odobri ali zavrne izdajo dovoljenja. Po pridobitvi dovoljenja za promet po centraliziranem postopku za proizvajalca to pomeni, da je dovoljenje veljavno v vseh članicah EU, dodatno pa še na Norveškem, Islandiji ter v Lihtenštajnu (Kashyap, Gupta, & Raghunandan, 2013).

Glede na skupine bioloških zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje raka, smo s pomočjo literature poiskali in naredili pregled nad učinkovinami, ki so s strani EME že dobile dovoljenje za promet v EU. Za Evropo točno takega pregleda v literaturi nismo našli, zato smo ga izdelali sami. Pomagali smo si s podobnim pregledom, ki vsebuje biološke učinkovine za zdravljenje raka odobrena v ZDA (Pranchevicius & Vieira, 2013). Za vsako od zdravilnih učinkovin smo nato ugotavljali, ali vsebuje dovoljenje za promet tudi v EU. Poleg tega smo pregledali tudi listo zdravil, odobrenih s strani EME, za katera se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Ta lista med drugim vsebuje tudi vsa biološka zdravila, ki so dovoljenje za promet dobila po 1. januarju 2011, vključno s podobnimi biološkimi zdravili (European Medicines Agency, 2022c). S pomočjo ažurnih podatkov o novih monoklonskih protitelesih smo v naš pregled vključili tudi monoklonska protitelesa, ki so trenutno v regulatornem pregledu s strani EME (*Antibody Therapeutics Approved or in Regulatory Review in the EU or US*, 2022). Zbrani podatki so prikazani v tabeli 1.

Iz skupine interferonov sta s strani EME trenutno odobreni naslednji zdravili: IFN alfa-2b, ki se poleg zdravljenja kroničnega hepatitisa B in C uporablja tudi za zdravljenje dlakastocelične levkemije, kronične mieloidne levkemije, multiplega mieloma, folikularnega melanoma, karcinoidnega tumorja ter malignega melanoma (European Medicines Agency, 2021). Kljub širokemu spektru uporabe se učinkovina ne uporablja pogosto v klinični rabi. Od leta 2019 pa se za zdravljenje policitemije vera, tipa krvnega raka, uporablja ropeginterferon alfa-2b, ki spada v novo generacijo interferonov (European Medicines Agency, 2021a).

Med interleukini, je za zdravljenje karcinoma ledvičnih celic odobren IL-2, znan tudi pod imenom aldeslevkin (European Medicines Agency, 2007). Je pa kar nekaj ostalih interleukinov (npr. IL-7, IL-12, IL-15 in IL-21), ki so del raziskovalnih študij in se morda prebijejo v klinično rabo (Conlon, Miljkovic & Waldmann, 2019).

Tabela 1: Biološke učinkovine za zdravljenje raka odobrene/v pregledu s strani Evropske agencije za zdravila in medicinske pripomočke

Biološke učinkovine za zdravljenje raka
<b>Interferoni</b>
IFN alfa-2b, ropeginterferon alf-2b
<b>Interlevkini</b>
adeslevkin
<b>Fuzijski proteini</b>
afilbercept, tagraksofusp, tebentafusp
<b>Monoklonska protitelesa</b>
rituksimab, trastuzumab, ibritumomab tiuksetan, cetuksimab, bevacizumab, panitumumab, ipilimumab, brentuksimab vedotin, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine, obinutuzumab, siltuksimab, ramucirumab, nivolumab, pembrolizumab, blinatumomab, alemtuzumab, necitumumab, dinutuksimab, daratumumab, elotuzumab, atezolizumab, inotuzumab ozogamicin, avelumab, durvalumab, gemtuzumab ozogamicin, cemiplimab, moksetumomab pasudotoks, polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin, fam-trastuzumab derukstekan, izatuksimab, belantamab mafodotin, sacituzumab govitecan, tafasitamab, dostarlimab, amivantamab
<i>V regulatornem pregledu: lonkastuksimab tesirine, relatlimab, ublituksimab, teclistamab, omburtamab, mosunetuzumab, tremelimumab</i>

*Prيرهjeno po Pranchevicius & Vieira (2013), Antibody Therapeutics Approved or in Regulatory Review in the EU or US (2022) in European Medicines Agency (2022c).*

Med odobrenimi protirakavimi učinkovinami pa najdemo tudi s tehnologijo rekombinantne DNA pridobljene fuzijske proteine: aflibercept, tagraksofusp ter tebentafusp. Kot nam že ime pove, gre za biološke učinkovine, ki so sestavljene iz različnih segmentov. V primeru aflibercepta je biološka učinkovina sestavljena iz dveh receptorjev humanih vaskularnih endotelijskih rastnih dejavnikov, ki sta povezana s Fc regijo humanega imunoglobulina gama. Uporablja se za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka (DrugBank, 2022a; Scartozzi, Vincent, Chiron, Cascinu, 2016; Serna idr., 2018). Tagraksofusp pa je okrnjen davični toksin, ki je konjugiran z IL-3 (DrugBank, 2021). Uporablja se za zdravljenje plazmacitoidne neoplazme dendritičnih celic (European Medicines Agency, 2022a).

Nedavno odobren tebentafusp pa je bispecifičen protein, sestavljen iz topnega dela T celičnega receptorja, sklopljenega z anti-CD3 aktivatorjem imunskih celic in se uporablja za zdravljenje metastatskega intraokularnega melanoma (European Medicines Agency, 2022b; DrugBank, 2022b).

Med skupino monoklonskih protiteles je pričakovano s strani EME odobrenih največ zdravilnih učinkovin, trenutno 36, še nekaj dodatnih novih učinkovin pa je trenutno v presoji. Vse učinkovine, tako že odobrene kot trenutno v presoji, so poimensko navedene v tabeli 1. Če te učinkovine primerjamo z odobrenimi oz. v pregledu s strani FDA, ki je regulatorna institucija za zdravila v ZDA, ugotovimo, da je tam odobrenih oz. v regulatornem pregledu še nekaj dodatnih učinkovin. Te so: naksitamab, margetuksimab, tisotumab vedotin, sintilimab, tislelizumab, toripalimab, penpulimab, retifanlimab, oportuzumab monatoks ter mirvetuksimab soravtansine. Če primerjamo letnice odobritve in namen uporabe ob prvi odobritvi, lahko opazimo, da se v zadnjih letih naglo povečuje število novih bioloških učinkovin za različne tipe rakavih obolenj (*Antibody Therapeutics Approved or in Regulatory Review in the EU or US*, 2022). Pri monoklonskih protitelesih je zanimivo to, da zanje tekom uporabe velikokrat najdejo še dodatne namene uporabe, saj so tarče monoklonskih protiteles pogosto relevantne pri več različnih rakavih obolenjih.

Prvo odobreno monoklonsko protitelo za zdravljenje raka je rituksimab, ki je bilo v ZDA odobreno leta 1997 (Grillo-López, 2014). Od takrat naprej se je število novih odobrenih zdravil vedno hitreje povečevalo. Ker so biološka zdravila za zdravljenje raka stara komaj dobrih dvajset let, jih je večina še vedno pod patentno zaščito. Ker patentna zaščita zdravil, razen v izrednih okoliščinah, traja 20 let, so se šele v zadnjih letih na tržišču začela pojavljati prva podobna biološka zdravila za zdravljenje raka (Gupta, Kumar, Roy & Gaud, 2010). Prvo podobno biološko zdravilo za zdravljenje raka Truxima (rituksimab) je bilo v EU odobreno šele leta 2017 (Biosimilar Development, 2017). Ker pa se veliko originalnim biološkim zdravilom izteka patentna zaščita, je pričakovati, da se bo število podobnih bioloških zdravil hitro povečevalo, kar bi lahko imelo ugodne vplive tudi na zdravstvene blagajne (Eisenstein, 2019; Konstantinidou, S., Papaspiliou, A., & Kokkotou, E. 2019). Do aprila 2022 so bila v Evropski uniji odobrena podobna biološka zdravila za tri biološke zdravilne učinkovine: bevacizumab, rituksimab ter trastuzumab (Biosimilars Nederland, 2022).

### **3 PREGLED BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE RAKA V KLINIČNI RABI V SLOVENIJI V LETIH OD 2018 DO 2020**

#### **3.1 Pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih od 2018 do 2020**

Vsa biološka zdravila, ki so s strani EME dobila dovoljenje za promet v EU, se lahko prodajajo tudi v Sloveniji. Kljub temu ni nujno, da so vsa odobrena zdravila na voljo tudi pri

nas. V Sloveniji razvrščanje zdravil, ki se predpisujejo na recept, izvaja ZZZS glede na vloge predlagateljev, pobude zdravstvenih institucij ali na lastno pobudo. Razvrščanje izvaja v skladu s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13). V postopku razvrščanja lahko ZZZS zaprosi in pridobi strokovno mnenje Komisije za razvrščanje zdravil na listo ali različnih strokovnjakov, institucij, itd. Komisijo sestavljajo strokovnjaki s področja medicine in farmacije ter drugi strokovnjaki s sistemskimi znanji s področja zdravil. ZZZS zdravila razvršča na pozitivno ali pa vmesno listo. Na pozitivno listo so razvrščena zdravila, ki so v celoti krita iz OZZ, medtem ko na vmesno listo razvršča zdravila, ki so le delno krita iz OZZ. Poleg tega pa z receptne liste zdravil loči tudi ampulirana in druga zdravila za ambulantno uporabo, ki so razvrščena na seznam A, ter bolnišnična zdravila, ki so razvrščena na seznam B, če njihova vrednost v predpisanem odmerku presega 5000 EUR na osebo na leto (ZZZS, brez datuma). ZZZS v postopku razvrščanja in prerazvrščanja zdravila ocenjuje na podlagi naslednjih meril (ZZZS, 2013):

1. pomen zdravila z vidika javnega zdravja
2. prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva
3. terapevtski pomen zdravila
4. relativna terapevtska vrednost zdravila
5. ocena farmakoekonomskih podatkov za zdravilo na podlagi naslednjih farmakoekonomskih analiz:
  - analiza stroškov in dobrobiti
  - analiza stroškov in koristi
  - analiza stroškov in učinkov/uspešnosti
  - analiza stroškov
6. ocena etičnih vidikov
7. prioritete programov zdravstvenega varstva ter
8. podatki in ocene iz referenčnih virov.

Ker se receptna lista zdravil ter seznama A in B hitro spreminjajo, jih ZZZS objavlja enkrat mesečno v svojih elektronskih gradivih. Poleg tega ZZZS enkrat letno za preteklo leto objavlja tudi podatke o vseh porabljenih zdravilih. Ti podatki so objavljeni v treh tabelah. Prva vsebuje podatke o zdravilih z receptne liste, druga s seznama A in tretja s seznama B. Poleg osnovnih podatkov o zdravilu vse tabele vsebujejo tudi podatke o porabljeni količini in vrednosti teh zdravil. Vse tri tabele skupaj vsebujejo podatke za več kot 4000 zdravil, ki se uporabljajo v klinični rabi v Sloveniji (ZZZS, 2022b). Za naš namen izdelati pregled o porabi bioloških zdravil za zdravljenje raka ter o njihovi vrednosti, smo morali podatke iz tabel ZZZS-ja ustrezno filtrirati. To smo izvedli s pomočjo filtriranja zdravil glede na njihove anatomske, terapevtske in kemične lastnosti. To je tako imenovana ATC klasifikacija razvrščanja zdravil. Omenjena klasifikacija razvršča zdravila v skupine v petih različnih stopnjah. Na prvi stopnji ima klasifikacija 14 glavnih anatomskih ali farmakoloških skupin. Na drugi stopnji se zdravilne učinkovine delijo glede na farmakološke ali terapevtske podskupine, na tretji in četrti stopnji se poleg omenjenih lastnosti delijo še na kemijske

podskupine. V peti skupini pa je vsaka zdravilna učinkovina označena s svojo zaporedno številko (World Health Organization, brez datuma a).

S pomočjo ATC klasifikacije lahko hitro filtriramo zdravila. V našem primeru smo želeli izmed vseh zdravil izbrati samo zdravila za zdravljenje raka. Na prvi stopnji ATC klasifikacije zdravila za zdravljenje raka spadajo v skupino L: Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji. Natančneje jih lahko razdelimo v podskupino L01: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) ter še naprej v podskupino L01X: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Večina jih spada med monoklonska protitelesa (L01XC), nekatera pa med druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) (L01XX). Vse tabele smo filtrirali s filtrom L01X, nato pa smo za vsa dobljena zdravila s pomočjo spletne baze podatkov DrugBank določili, ali se uporabljajo v terapiji raka in ali spadajo med biološka ali med klasična zdravila (DrugBank, 2022a). Dodatno smo vsa dobljena biološka zdravila za zdravljenje raka razdelili še na originalna ali podobna biološka zdravila. Pri tem smo si pomagali s centralno bazo zdravil (*Centralna baza zdravil*, 2022).

Po filtriranju podatkov vseh treh list, ki jih objavlja ZZZS, smo preverili, da smo zajeli vsa relevantna zdravila in tako sestavili tabelo 2 o porabi bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018-2020. V tabeli so prikazana vse zdravila, ki so biološka in se uporabljajo za zdravljenje raka z direktnim delovanjem na tumorje oz. novotvorbe in so se v Sloveniji v klinični rabi uporabljala vsaj v enem izmed obravnavanih let. Prikazani so osnovni podatki o zdravilu. To so: ime, količina zdravilne učinkovine, farmacevtska oblika ter ATC naziv zdravilne učinkovine v zdravilu. Podatki o porabi za vsako zdravilo so razdeljeni na podatek o številu porabljenih pakiranj za vsako leto posebej ter na podatek o vrednosti porabljenih zdravil po regulirani ceni za vsako leto posebej. V čisto spodnji vrstici pa so prikazani podatki o vsoti vseh podatkov, da dobimo skupno število porabljenih pakiranj ter skupno vrednost vseh porabljenih zdravil za vsako obravnavano leto.

Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018 - 2020

Kratko ime zdravila	ATC naziv	Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Število pakiranj 2020	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
MabThera 1400 mg razt.za podkožno inj. viala 1x	rituksimab	573,00	994.258,14	450,00	741.800,63	495,00	815.980,70
MabThera 100 mg konc. za pripravo razt. za infund. 10 ml 2x	rituksimab	1.709,10	955.756,92	1.112,33	409.699,11	912,00	285.621,03
MabThera 500 mg konc. za pripravo razt. za infund. 50 ml 1x	rituksimab	4.171,20	5.946.564,08	2.972,39	2.734.655,28	2.520,19	1.971.050,05
Blitzima 500 mg konc.za razt.za inf. viala 50 ml 1x	rituksimab	362,34	306.709,16	337,26	285.479,75	217,92	283.879,52
Blitzima 100 mg konc.za razt.za inf. viala 2x	rituksimab	152,00	51.513,18	189,35	64.171,19	209,50	113.095,43
Rixathon 100 mg konc.za razt.za inf. viala 10 ml 2x	rituksimab	41,50	14.064,45	566,50	191.988,27	1.042,90	353.441,42
Rixathon 500 mg konc.za razt.za inf. viala 50 ml 1x	rituksimab	69,72	59.015,74	1.396,08	1.181.736,84	2.177,21	1.842.938,27
Herceptin 600 mg/5 ml razt.za inj. viala 5 ml 1x	trastuzumab	2.481,00	4.347.108,96	2.407,00	3.477.074,69	1.927,00	2.783.682,15
Herceptin 150 mg prašek za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	5.682,85	3.445.644,93	7.599,90	3.574.751,28	5.484,49	2.579.729,69
Herzuma 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	0,00	0,00	30,76	10.966,25	1.098,44	391.604,95

se nadaljuje

Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018 – 2020 (nad.)

Kratko ime zdravila	ATC naziv	Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Število pakiranj 2020	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
KANJINTI 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	41,00	26.012,61	607,31	216.512,15	251,67	89.722,90
KANJINTI 420 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	0,00	0,00	95,13	94.866,25	496,81	495.432,57
Ontruzant 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	0,00	0,00	0,00	0,00	80,01	28.524,37
Ogivri 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab	0,00	0,00	0,00	0,00	668,50	238.327,00
ERBITUX 5 mg/ml razt. za inf. viala 100 ml	cetuksimab	1.263,58	1.153.219,68	1.260,21	1.104.164,75	1.008,11	883.280,98
ERBITUX 5 mg/ml razt. za inf. viala 20 ml	cetuksimab	542,10	99.184,54	289,00	50.768,88	208,30	36.592,24
AVASTIN 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 100mg/4ml 1x	bevacizumab	992,70	354.244,55	881,10	285.823,33	728,95	236.466,82
AVASTIN 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 400mg/16ml 1x	bevacizumab	4.259,80	5.932.846,67	4.066,69	5.241.300,13	3.783,71	4.876.585,07
MVASI 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 16 ml 1x	bevacizumab	0,00	0,00	0,00	0,00	262,41	275.739,08
MVASI 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 4 ml 1x	bevacizumab	0,00	0,00	0,00	0,00	68,00	17.869,66
Vectibix 20 mg/ml razt.za inf. viala 5 ml 1x	panitumumab	1.658,60	672.018,11	1.582,20	577.046,77	1.838,54	670.536,96

se nadaljuje

Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018 – 2020 (nad.)

Kratko ime zdravila	ATC naziv	Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Število pakiranj 2020	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
Arzerra 100 mg konc.za razt.za inf. viala 3x	ofatumumab	2,00	1.384,39	1,00	852,80	0,00	0,00
Arzerra 1000 mg konc.za razt.za inf. viala 1x	ofatumumab	26,30	60.189,15	8,00	23.105,81	0,00	0,00
Yervoy 5 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 10 ml 1x	ipilimumab	20,10	63.772,53	94,00	298.239,68	580,48	1.841.725,18
ADCETRIS 50 mg prašek za konc.za razt. za inf. viala 1x	brentuksimab vedotin	209,71	718.175,49	283,52	948.109,11	243,87	789.630,33
Perjeta 420 mg konc.za razt.za inf. viala 14 ml 1x	pertuzumab	1.152,00	3.008.786,69	1.823,00	4.482.533,23	2.584,00	6.353.738,81
Kadcyla 100 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab emtanzin	480,35	859.598,65	473,83	847.930,94	504,91	903.549,40
Kadcyla 160 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	trastuzumab emtanzin	173,24	495.695,53	245,17	701.510,46	253,78	726.146,45
Gazyvaro 1000 mg konc.za razt.za inf. 40 ml viala 1x	obinutuzumab	206,10	731.553,64	239,10	740.280,50	232,10	718.607,71
OPDIVO 10 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 4 ml 1x	nivolumab	404,96	185.992,78	5.001,40	5.609.065,10	721,31	323.816,33
OPDIVO 10 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 10 ml 1x	nivolumab	4.073,14	4.673.458,92	661,25	296.853,71	3.677,30	4.124.088,27
OPDIVO 10 mg/ml konc.za rat.za inf. viala 24 ml 1x	nivolumab	0,00	0,00	0,00	0,00	1.686,77	4.538.794,70

se nadaljuje

Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018 – 2020 (nad.)

Kratko ime zdravila	ATC naziv	Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Število pakiranj 2020	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
KEYTRUDA 50 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	pembrolizumab	5,00	8.767,77	0,00	0,00	0,00	0,00
KEYTRUDA 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 4 ml 1x	pembrolizumab	3.476,48	10.095.032,52	4.676,80	13.580.532,06	7.356,70	21.362.448,73
BLINCYTO 38,5 mcg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	blinatumomab	25,82	63.352,78	71,96	176.563,37	0,00	0,00
Cyramza 10 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 10 ml 2x	ramucirumab	622,81	469.186,50	547,18	412.211,54	719,43	541.974,03
DARZALEX 20 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 5 ml 1x	daratumumab	156,00	72.791,53	510,52	221.858,03	811,84	342.215,89
DARZALEX 20 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 20 ml 1x	daratumumab	207,00	386.015,03	952,25	1.653.733,58	1.362,25	2.294.790,43
DARZALEX 1.800 mg razt.za inj. viala 1x	daratumumab	0,00	0,00	0,00	0,00	22,00	123.443,91
Lartruvo 10 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 19 ml 2x	olaratumab	56,00	59.853,84	9,50	10.153,78	0,00	0,00
IMFINZI 50 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 10 ml 1x	durvalumab	0,00	0,00	316,44	805.893,89	891,24	1.943.071,47
IMFINZI 50 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 2,4 ml 1x	durvalumab	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00	4.189,29
Tecentriq 1200 mg konc.za razt.za inf. viala 20 ml 1x	atezolizumab	240,00	1.270.243,80	823,95	3.179.080,89	887,65	3.424.857,28

se nadaljuje

Tabela 2: Poraba in vrednost porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v Sloveniji v letih 2018 – 2020 (nad.)

Kratko ime zdravila	ATC naziv	Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Število pakiranj 2020	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
Tecentriq 840 mg konc.za razt.za inf. viala 14 ml 1x	atezolizumab	0,00	0,00	0,00	0,00	148,71	435.487,59
LIBTAYO 350 mg konc.za razt.za inf. viala 7 ml 1x	cemiplimab	0,00	0,00	0,00	0,00	31,00	193.055,40
ZALTRAP 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 4 ml 1x	aflibercept	413,44	137.535,36	483,00	160.675,26	353,70	117.662,20
ZALTRAP 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 8 ml 1x	aflibercept	405,31	269.439,75	630,00	418.807,94	493,03	327.753,77
<b>SKUPAJ</b>		<b>36.356,25</b>	<b>47.988.988,39</b>	<b>43.695,08</b>	<b>54.810.797,21</b>	<b>49.049,73</b>	<b>70.701.148,01</b>

Vir: ZZZS (2022b).

S pomočjo tabele 2 lahko hitro dobimo glavne podatke o porabi bioloških zdravil za zdravljenje raka v letih 2018–2020. Ob primerjavi skupnega števila vseh pakiranj v obravnavanih letih lahko ugotovimo, da število porabljenih pakiranj v zadnjih letih narašča. Leta 2018 smo porabili približno 36 tisoč pakiranj, v letu 2019 že skoraj 44 tisoč ter leta 2020 že 49 tisoč pakiranj. Ker so tukaj všteta vsa različna lastniška biološka zdravila, tudi tista, kjer je npr. biološka zdravilna učinkovina enaka, vendar je odmerek drug ali pa sta tako zdravilna učinkovina kot odmerek enaka, pa je samo pakiranje večje, je še bolj zgovoren podatek o vrednosti vseh porabljenih bioloških zdravil. V letu 2018 je le- ta obsegala slabih 48 milijonov EUR, leta 2019 že skoraj 55 milijonov EUR, leta 2020 pa skoraj 71 milijonov EUR. Razlog za to je zagotovo, da je na voljo vedno več bioloških zdravil za zdravljenje različnih oblik rakavih obolenj. Poleg tega pa se po podatkih Onkološkega inštituta Ljubljana groba incidenčna stopnja večja za 2% povprečno na leto, kar pomeni, da je vedno več bolnikov, ki potrebujejo omenjena zdravila za zdravljenje raka. Razlog večanju incidence je staranje prebivalstva, zato je tudi v prihodnje pričakovati, da se bo zaradi večjega števila novih primerov raka povečevala tudi poraba bioloških zdravil (Zadnik, Žagar & Lokar, 2019).

Prikazane podatke o številu porabljenih pakiranj in vrednosti porabljenih zdravil, prikazanih v tabeli 2, lahko bolj natančneje primerjamo med seboj glede na leto z uporabo različnih indeksov. Za primerjavo cen zdravil se lahko uporabljajo (Wouters & Kanavos, 2017):

- neobtežen indeks, pri katerem se eno ceno izbere za izhodiščno in vse ostale cene računa glede na izbrano izhodiščno ceno
- Paasche-jev indeks, ki za obtežitev vzame končno točko
- Laspeyresov indeks, ki za obtežitev vzame začetno točko ter
- Fisher indeks, ki je kvadratni koren od zmnožka Paaschejevega in Laspeyresovega indeksa.

V našem primeru smo se odločili za Laspeyresov indeks, ki je tehtano povprečje, kar je bolj zanesljivo od netehtanih povprečij pri primerjavi cen. Hkrati pa nam ustreza obtežitev glede na začetno točno.

Na spremembo povprečnih vrednosti porabljenih zdravil vplivajo (Bregar, Ograjenšek & Bavdaž, 2004):

- dejavniki, ki jih izrazimo kvantitativno s pomočjo Laspeyresovega indeksa povprečnih vrednosti izdatkov ter
- strukturni premiki.

Za izračun Laspeyresovega indeksa povprečnih vrednosti porabljenih zdravil lahko uporabimo le zdravila, ki so se uporabljala v obeh primerjanih letih. Vrednosti porabljenih zdravil najlažje primerjamo, če imamo za zdravila podatke o definiranem dnevnom odmerku (angl. defined daily dose, v nadaljevanju DDD). DDD je podatek o povprečnem odmerku zdravila na dan za njegovo glavno indikacijo pri odraslem človeku. Je merska enota, ki je

neodvisna od cene, valute, velikosti pakiranja in odmerka, zaradi česar omogoča dobro primerjavo med različnimi skupinami podatkov. Vendar pa DDD ni določen za vsa zdravila. Med drugim zaradi individualizirane uporabe, širokega območja uporabljenih odmerkov, ki se znatno razlikujejo zaradi različnih tipov in resnosti rakavih obolenj ter tudi zaradi razširjene uporabe v kombinaciji z drugimi terapijami, DDD ni določen za zdravila z delovanjem na novotvorbe (ATC skupina L01) (World Health Organization, brez datuma b). Zato smo za preračun uporabili podatke o številu izdanih pakiranj določenega biološkega zdravila.

Laspeyresov indeks smo preračunali z Laspeyresovo enačbo (1) (Bregar, Ograjenšek & Bavdaž, 2004).

$$L_p = \frac{\sum_{i=1}^n p_{ti} \cdot q_{0i}}{\sum_{i=1}^n p_{0i} \cdot q_{0i}} \cdot 100 \quad (1)$$

$L_p$  Laspeyresov indeks povprečnih vrednosti porabljenih zdravil s stalno strukturo števila pakiranj

$p_{ti}$  povprečna vrednost porabljenih zdravil / pakiranje leta 1

$p_{0i}$  povprečna vrednost porabljenih zdravil / pakiranje leta 0

$q_{ti}$  število pakiranj leta 1

$q_{0i}$  število pakiranj leta 0

Spremembo povprečnih vrednost porabljenih zdravil smo analizirali s pomočjo indeksa povprečnih vrednosti z enačbo (2) (Bregar, Ograjenšek & Bavdaž, 2004).

$$I_{\bar{p}} = \frac{\bar{p}_t}{\bar{p}_0} \cdot 100 = \frac{\frac{\sum_{i=1}^n p_{ti} \cdot T_{ti}}{\sum_{i=1}^n T_{ti}}}{\frac{\sum_{i=1}^n p_{0i} \cdot T_{0i}}{\sum_{i=1}^n T_{0i}}} \quad (2)$$

$I_{\bar{p}}$  indeks povprečnih vrednosti porabljenih zdravil s spremenljivo strukturo porabljenega števila pakiranj

$\bar{p}_t$  povprečna vrednost porabljenih zdravil / pakiranje leta 1

$\bar{p}_0$  povprečna vrednost porabljenih zdravil / pakiranje leta 0

$p_{ti}$  povprečna vrednost porabljenih zdravil leta 1

$p_{0i}$  povprečna vrednost porabljenih zdravil leta 0

$T_{ti}$  število pakiranj leta 1

$T_{0i}$  število pakiranj leta 0

Na osnovi indeksa povprečnih cen s stalno strukturo števila pakiranj ter indeksa povprečnih vrednost porabljenih zdravil s spremenljivo strukturo števila pakiranj smo z enačbo (3) izračunali indeks strukturnih premikov (Bregar, Ograjenšek & Bavdaž, 2004).

$$I_{str.pr.} = \frac{I_{\bar{p}}}{L_p} \cdot 100 \quad (3)$$

Izračunali smo tudi indeks števila pakiranj ( $I_q$ ) ter indeks celokupnih vrednosti ( $I_w$ ), ki sta preprosta količnika celokupnega števila pakiranj ter celokupne vrednosti porabljenih zdravil.

Vse indekse smo izračunali za leto 2019 glede na leto 2018 ter za leto 2020 glede na leto 2019. Dobljeni rezultati so prikazani v tabeli 3.

*Tabela 3: Rezultati preračunov različnih indeksov za število porabljenih pakiranj in vrednost porabljenih bioloških zdravil za zdravljenje raka, z upoštevanjem podatkov za zdravila, ki so se uporabljala v obeh izbranih letih*

<b>Indeks</b>	<b>2018 - 2019</b>	<b>2019 - 2020</b>
<b><math>L_p</math></b>	88,79	99,32
<b><math>l_p</math></b>	94,41	112,33
<b>I<sub>str.prm.</sub></b>	106,33	113,10
<b><math>I_q</math></b>	118,99	103,46
<b><math>I_w</math></b>	112,34	116,22

*Vir: lastno delo.*

Laspeyresov indeks povprečnih vrednosti porabljenih zdravil s stalno strukturo števila pakiranj nam pokaže, za koliko odstotkov so se v povprečju spremenile povprečne vrednosti porabljenih zdravil. Iz rezultatov lahko vidimo, da so se od leta 2018 do leta 2019 povprečne vrednosti v povprečju znižale za 11,21 %, od leta 2019 do leta 2020 pa za 0,68 %. Ker lahko primerjamo samo zdravila, ki so se uporabljala v obeh letih, je znižanje povprečnih vrednosti pričakovano, saj se lahko skupne vrednosti porabljenih zdravil znižajo zaradi nižjih cen zdravil, ki so posledica prihoda podobnih bioloških zdravil na trg in konec monopola originalnega zdravila, bodisi pa zaradi vedno več novih podobnih bioloških zdravil, saj konkurenca znižuje ceno.

Indeks povprečnih vrednosti porabljenih zdravil s spremenljivo strukturo števila pakiranj nam pove, da se je povprečna vrednost porabljenih zdravil leta 2019 v primerjavi z letom 2018 dejansko znižala za 5,59 %, leta 2020 v primerjavi z letom 2019 pa se je dejansko dvignila za 12,33 %. Kot smo že omenili, je znižanje povprečne vrednosti pričakovano. Zanimiv in hkrati nepričakovan pa je podatek, da se je leta 2020 v primerjavi z letom 2019 povprečna vrednost zvišala. Če za obe omenjeni leti preračunamo vrednost na pakiranje za vsako od porabljenih zdravil posebej, ugotovimo, da je vrednost na pakiranje pri večini zdravil ostala enaka, pri večini ostalih se je znižala, kar opazno pa se je dvignila pri podobnem zdravilu Blitzima, in sicer pri obeh odmerkih v klinični rabi, 100 mg ter 500 mg. Pri odmerku 500 mg se je vrednost na pakiranje dvignila iz 846,47 EUR na 1302,68 EUR, pri pakiranju 100 mg pa se je dvignila iz 338,90 EUR na 539,84 EUR. To je vplivalo tudi na zgornji preračun Laspeyresovega indeksa, saj se je zaradi tega povprečna vrednost porabljenih zdravil v povprečju zmanjšala manj kot primerjani leti prej. Podatek o zvišanju vrednosti pakiranja zdravila je zanimiv, vzroka zanj pa nismo našli. Z neupoštevanjem tega podatka lahko zaključimo, da se povprečna vrednost porabljenih zdravil niža.

Na osnovi indeksa povprečnih vrednosti s stalno strukturo števila pakiranj ter indeksa povprečnih vrednosti s spremenljivo strukturo števila pakiranj smo izračunali indeks strukturnih premikov. Glede na dobljene rezultate lahko zaključimo, da so strukturni premiki v obdobju od 2018 do 2019 pospešili porast povprečne vrednosti porabljenih zdravil za 6,33 %, v obdobju od 2019 do 2020 pa za 13,10 %.

Z indeksom količin smo preračunali, da se je količina pakiranj v obdobju od 2018 do 2019 povečala za 18,99 %, v obdobju od 2019 do 2020 pa za 3,46 %. Vrednosti porabljenih zdravil so se v obdobju od 2018 do 2019 dvignile za 12,34 %, v obdobju od 2019 do 2020 pa za 16,22 %.

Vrednost porabljenih zdravil se je od leta 2018 do leta 2019 dvignila za 12,34 %. Na dvig je vplivalo sicer znižanje povprečne vrednosti porabljenih zdravil za 5,59 % ter znatno povečanje porabljene količine pakiranj za kar 18,99 %. Vrednost porabljenih zdravil se je od leta 2019 do leta 2020 dvignila za 16,22 %. Na dvig je vplivalo sicer minimalno znižanje povprečne cene za 0,68 % ter povišanje količina pakiranj za 3,46 %.

Ker lahko za obravnavano razčlenitev  $I_p$  na  $L_p$  in  $I_{str.prim}$  računamo samo za zdravila, ki so se v klinični rabi uporabljala v obeh izbranih letih, nam izračunani rezultati ne dajo popolnoma točnih podatkov za natančno primerjavo števila porabljenih bioloških zdravil in vrednosti le-teh. V primerjavi leta 2019 z letom 2018 smo upoštevali 34 zdravil (od 38, ki so se uporabljala v obeh ali v enem od izbranih let), kar je 89,5 % vseh zdravil. Za preračune smo torej vseeno uporabili večino vseh podatkov, tako da so tudi rezultati precej zanesljivi. Nasprotno pa je bilo v primerjavi leta 2020 z letom 2019. V tem obdobju smo upoštevali 31 zdravil (od 46, ki so se prodajala v obeh ali v enem od izbranih let), kar je samo 67,4 % vseh zdravil. V tem primeru ne moremo z gotovostjo trditi, da smo dobili točne rezultate, saj leti ne vključujejo večine podatkov.

Za boljši prikaz pomembnosti dela podatkov, ki jih pri izračunih nismo upoštevali, smo v tabeli 4 in tabeli 5 prikazali skupne vrednosti števila pakiranj in skupno vrednost porabljenih zdravil, ki so bile uporabljene v preračunih.

*Tabela 4: Skupna vrednost števila pakiranj in skupna vrednost porabljenih zdravil, ki so se uporabljala tako v letu 2018 kot tudi v letu 2019*

Število pakiranj 2018	Vrednost porabljenih zdravil 2018	Število pakiranj 2019	Vrednost porabljenih zdravil 2019
36.351,25	47.980.220,61	43.252,75	53.899.070,83

*Vir: lastno delo.*

*Tabela 5: Skupna vrednost števila pakiranj in skupna vrednost porabljenih zdravil, ki so se uporabljala tako v letu 2019 kot tudi v letu 2020*

<b>Število pakiranj 2019</b>	<b>Vrednost porabljenih zdravil 2019</b>	<b>Število pakiranj 2020</b>	<b>Vrednost porabljenih zdravil 2020</b>
<b>43.193,05</b>	<b>53.699.361,32 EUR</b>	<b>44.686,28</b>	<b>62.407.212,97 EUR</b>

*Vir: lastno delo.*

Ko zgornji dve tabeli primerjamo s spodnjo vrstico tabele 2, ki prikazuje skupno število vseh pakiranj in vrednost porabljenih zdravil v določenem letu, lahko opazimo, da so prisotne določene razlike. Pri primerjavi leta 2018 in 2019 razlike v upoštevani in dejanski vrednosti podatkov, ki smo jih uporabili za izračune, niso velike. Pri letu 2018 smo upoštevali 36.351,25 pakiranj od 36.356,25 vseh pakiranj, kar je 99,99 % vseh pakiranj, ter 47.980.220,61 EUR vrednosti porabljenih zdravil od 47.988.988,39 EUR vrednosti vseh porabljenih zdravil, kar predstavlja 99,98 % celotne vrednosti porabljenih zdravil. Pri letu 2019 smo upoštevali 43.252,75 pakiranj od 43.695,08 vseh pakiranj, kar je 98,99 % vseh pakiranj, ter 53.899.070,83 EUR vrednosti porabljenih zdravil od 54.810.797,21 EUR vrednosti vseh porabljenih zdravil, kar predstavlja 98,34 % celotne vrednosti porabljenih zdravil. Tako lahko dodatno potrdimo, da smo za primerjavo let 2018 in 2019 uporabili večino podatkov in da so zgornji preračuni zanesljivi. Pri primerjavi leta 2019 in 2020 pa so razlike v upoštevani in dejanski vrednosti podatkov, uporabljenih za izračune, večje. Pri letu 2019 smo upoštevali 43.193,05 pakiranj od 43.695,08 vseh pakiranj, kar je 98,85 % vseh pakiranj ter 53.699.361,32 EUR vrednosti porabljenih zdravil od 54.810.797,21 EUR vrednosti vseh porabljenih zdravil, kar predstavlja 97,97 % celotne vrednosti porabljenih zdravil. Pri letu 2020 pa smo upoštevali 44.686,28 pakiranj od 49.049,73 vseh pakiranj, kar je 91,10 % vseh pakiranj, ter 62.407.212,97 EUR vrednosti porabljenih zdravil od 70.701.148,01 EUR vrednosti vseh porabljenih zdravil, kar predstavlja 88,27 % celotne vrednosti porabljenih zdravil.

Za določitev vpliva neupoštevanih podatkov smo ponovno izračunali indeks števila pakiranj in indeks vrednosti porabljenih zdravil, tokrat z vsemi porabljenimi zdravili. Upoštevali smo podatke iz tabele 2. Dobljeni rezultati so prikazani v tabeli 6. Skupna količina vseh porabljenih pakiranj se je od leta 2018 do leta 2019 dvignila za 20,19 %, od leta 2019 do leta 2020 pa za 12,25 %. Skupne vrednosti porabljenih zdravil so se od leta 2018 do leta 2019 dvignile za 14,22 %, od leta 2019 do leta 2020 pa za 28,99 %. Vrednosti pri teh izračunih so višje, kot pri prejšnjih, kjer smo upoštevali manjše število podatkov. Pri primerjavi leta 2018 in 2019 nam neupoštevani podatki v predhodnih preračunih prinesejo dodatnih 1,20 % porabljenih količin ter dodatnih 1,88 % vrednosti porabljeni zdravil. Pri primerjavi leta 2019 in 2020 pa nam neupoštevani podatki prinesejo dodatnih 8,79 % porabljenih količin ter dodatnih 12,77 % vrednosti porabljenih zdravil. Za grobo oceno spreminjanja količin in vrednosti porabljenih bioloških zdravil v različnih časovnih obdobjih je tako boljše, da računamo z vsemi podatki, če v primerjanih letih ni bilo zadostne količine zdravil, ki so se

porabljala v obeh izbranih letih. Iz vseh preračunanih podatkov pa lahko zaključimo, da se tako število porabljenih pakiranj zdravil kot tudi celokupna vrednost porabljenih zdravil vsakoletno povečujeta.

*Tabela 6: Rezultati preračunov indeksa količin in vrednosti porabljenih bioloških zdravil za zdravljenje raka z upoštevanjem vseh podatkov*

Index	2018 - 2019	2019 - 2020
I <sub>q</sub>	120,19	112,25
I <sub>w</sub>	114,22	128,99

*Vir: lastno delo.*

Za dodatno primerjavo porabljenih zdravil, smo vsa zdravila iz table 2 s pomočjo centralne baze zdravil ovrednotili še kot originalna biološka ali podobna biološka zdravila. Če število vseh bioloških zdravil razčlenimo na številno originalnih in število podobnih bioloških zdravil, dobimo podatke, ki so prikazani v tabeli 7. Pri tem so vsa različna pakiranja ali doze istega originalnega biološkega zdravila šteta zase. Npr. Mabthera, originalno biološko zdravilo učinkovine rituksimab, je na voljo v treh različnih pakiranjih in vsako od teh treh šteje zase. To pomeni, da smo v tem primeru prešteli 3 originalna zdravila. Iz prikazanih podatkov lahko ugotovimo, da število tako originalnih kot tudi podobnih bioloških zdravil narašča. Zanimiv je tudi podatek, da delež podobnih bioloških zdravil glede na število vseh bioloških zdravila narašča. Ta delež je leta 2018 znašal 17 %, leta 2019 19 % in leta 2020 26 %.

*Tabela 7: Število bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji v letih 2018-2020*

Leto	2018	2019	2020
Število bioloških zdravil v klinični rabi	35	37	42
Število originalnih bioloških zdravil v klinični rabi	29	30	31
Število podobnih bioloških zdravil v klinični rabi	6	7	11

*Vir: lastno delo.*

Od tega je bilo v letih 2018 do 2020 v klinični rabi 21 različnih bioloških učinkovin. Te so lahko bile v rabi v enem, dveh ali v vseh treh obravnavanih letih. Več kot 1 milijon EUR smo v enem letu porabili za učinkovine, ki so prikazane v tabeli 8. Teh učinkovin je dobra polovica vseh različnih bioloških učinkovin v klinični rabi. Največjo porabljeno vrednost je v vseh treh letih dosegla učinkovina pembrolizumab. Njena poraba vsako leto narašča. Leta 2020 je dosegla že 21 milijonov EUR, kar je daleč največ med porabljenimi biološkimi

učinkovinami za zdravljenje raka. Pembrolizumab vsebuje zdravilo Keytruda, ki se uporablja za zelo širok spekter različnih rakavih obolenj, npr. za zdravljenje melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč, Hodgkinovega limfoma, urotelijskega raka in še drugih. To je verjetno razlog za tako veliko porabo omenjenega zdravila pri nas (Kwok idr., 2016).

*Tabela 8: Biološke učinkovine, za katere smo v enem letu porabili več kot 1 milijon EUR*

ATC naziv	Glavna indikacija	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2018 [EUR]	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2019 [EUR]	Vrednost porabljenih zdravil po regulirani ceni z veljavnostjo na dan 31.12.2020 [EUR]
<b>rituksimab</b>	Ne-Hodgkinov limfom	8.327.881,67	5.609.531,06	5.666.006,41
<b>trastuzumab</b>	Rak dojk	7.818.766,51	7.374.170,62	6.607.023,64
<b>cetuksimab</b>	Rak debelega črevesa in danke	1.252.404,22	1.154.933,62	919.873,22
<b>bevacizumab</b>	Rak debelega črevesa in danke	6.287.091,22	5.527.123,47	5.406.660,62
<b>ipilimumab</b>	Melanom	63.772,53	298.239,68	1.841.725,18
<b>pertuzumab</b>	Rak dojk	3.008.786,69	4.482.533,23	6.353.738,81
<b>trastuzumab emtanzin</b>	Rak dojk	1.355.294,17	1.549.441,40	1.629.695,85
<b>nivolumab</b>	Melanom, nedrobnocelični rak pljuč	4.859.451,71	5.905.918,80	8.986.699,30
<b>pembrolizumab</b>	Melanom	10.103.800,30	13.580.532,06	21.362.448,73
<b>daratumumab</b>	Diseminirani plazmacitom	458.806,55	1.875.591,61	2.760.450,22
<b>durvalumab</b>	Nedrobnocelični rak pljuč	0,00	805.893,89	1.947.260,76
<b>atezolizumab</b>	Urotelijski karcinom	1.270.243,80	3.179.080,89	3.860.344,87

*Prirejeno po: ZZZS (2022b).*

Pri večini učinkovin skupna vrednost porabe v prikazanih letih narašča. To je verjetno posledica večjega porabe protirakavih zdravil ob večanju števila bolnikov z odkritimi rakavimi obolenji. Obratno pa se skupna vrednost porabe manjša za prve štiri učinkovine: rituksimab, trastuzumab, cetuksimab ter bevacizumab. Za rituksimab, trastuzumab ter

bevacizumab je nižanje vrednosti kljub podobnemu številu porabljenih pakiranj pričakovano, saj so za te tri biološke učinkovine na voljo tudi podobna biološka zdravila (Generics and Biosimilars Initiative, 2022). Pri cituksimabu pa sklepamo, da gre za nižanje vrednosti porabe zaradi manjših porabljenih količin, ki so posledica ugodnih rezultatov vpeljave Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (Svit), ki je bil uveden leta 2009 (Onkološki inštitut Ljubljana, 2021). Iz danega lahko sklepamo, da k nižji porabi pripomore uporaba podobnih bioloških zdravil, ki so cenejša od originalnih bioloških zdravil, ter tudi spremembe v diagnostiki, kot je omenjen Državni program presejanja Svit ter tudi Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (Zora), ki je bil uveden leta 2003. Po tem se je incidenca raka materničnega vratu v Sloveniji skoraj prepolovila (Šegedin idr., 2019).

### **3.2 Možni prihranki ob uporabi podobnih bioloških zdravil**

Glede na finančno breme, ki ga povzroča vedno večja poraba bioloških zdravil, smo v nadaljevanju preračunali možen prihranek, če bi vsa originalna zdravila zamenjali z ustreznimi podobnimi biološkimi zdravili, ki so v večini primerov njihov cenovno dostopnejši ekvivalent. Tako kot v Evropi so tudi v Sloveniji v zadnjem preučevanem letu za samo 3 različne biološke zdravilne učinkovine na voljo podobna biološka zdravila. Te učinkovine so trastuzumab, rituksimab ter bevacizumab. Za vse tri zdravilne učinkovine smo iz tabele 3 izvozili število pakiranj ter vrednost porabljenih zdravil za leto 2020. Nato smo obe vrednosti med seboj delili, da smo dobili vrednost posameznega pakiranja. Nato smo dobljene vrednosti pakiranj med seboj primerjali za originalna in podobna biološka zdravila. Pri tem smo vedno pazili, da smo med seboj primerjali le biološka zdravila z enako biološko učinkovino v enakem pakiranju. Nato smo za vsako skupino med seboj primerljivih zdravil izbrali zdravilo z najnižjo vrednostjo pakiranja. S pomočjo tega podatka in informacije o skupni porabljeni količini vseh zdravil v skupini smo preračunali najmanjšo možno vrednost porabljenih zdravil. Iz tega podatka smo nato lahko izračunali, kakšen bi bil možen prihranek.

Za zdravilno učinkovino trastuzumab smo ugotovili, da imamo na voljo 5 različnih zdravil z enakim pakiranjem. Od teh zdravil je eno originalno biološko, ostala pa so podobna biološka zdravila. Za vsa smo preračunali vrednost na pakiranje. Rezultati so prikazani v tabeli 9. Ugotovili smo, da je najdražje pakiranje originalnega zdravila, imenovanega Herceptin. Vrednost na pakiranje vseh ostalih podobnih bioloških zdravil je nižja od vrednosti Herceptina in enaka za vse. Kljub temu da je vrednost na pakiranje Herceptina najvišja, je bilo v letu 2020 predpisanih kar 5.484,49 Herceptinov, kar je 72 % vseh predpisanih zdravil s trastuzumabom. Če bi namesto tega celotno količino porabljenih Herceptinov zamenjali za katerokoli drugo cenejše zdravilo, npr. Kanjinti, bi za vsa porabljena zdravila s trastuzumabom porabili 2.703.455,30 EUR, kar je 624.453,61 EUR manj, kot jih porabimo sedaj.

Tabela 9: Preračun vrednosti na pakiranje za trastuzumab

Originalno / podobno	Ime zdravila	Število pakiranj	Vrednost porabljenih zdravil [EUR]	Vrednost [EUR] / pakiranje
Originalno	Herceptin 150 mg prašek za razt.za inf. viala 1x	5.484,49	2.579.729,69	470,37
Podobno	Herzuma 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	1.098,44	391.604,95	356,51
Podobno	KANJINTI 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	251,67	89.722,90	356,51
Podobno	Ontruzant 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	80,01	28.524,37	356,51
Podobno	Ogivri 150 mg prašek za konc.za razt.za inf. viala 1x	668,50	238.327,00	356,51
	SKUPAJ	7.583,11	3.327.908,92	

*Vir: lastno delo.*

Za zdravilno učinkovino rituksimab smo ugotovili, da imamo dve različni pakiranj: 500 mg/50 mL ter 100 mg/10 mL. Med seboj smo tako primerjali le zdravila z enakim pakiranjem. Za vsako od pakiranj imamo tri različna zdravila, od teh je eno originalno biološko ter dve podobni biološki zdravili. Preračun vrednosti na pakiranje za pakiranje 500 mg/50 mL je prikazano v tabeli 10, preračun za pakiranje 100 mg/10 mL pa v tabeli 11. Pri obeh različnih pakiranjih lahko opazimo, da ima najnižjo vrednost na pakiranje prav originalno zdravilo, imenovano MabThera. V tem primeru je bil proizvajalec originalnega zdravila verjetno prisiljen v nižanje svoje cene, da je lahko obdržal del svojega tržnega dela prodaje rituksimaba. V tem primeru smo prav tako prihranek računali glede na najnižjo vrednost pakiranja vseh zdravil, kljub temu, da je to zdravilo originalno zdravilo. Pri pakiranju 500 mg/50 mL bi ob porabljeni enaki količini zdravil po najnižji vrednosti na pakiranje privarčevali 253.577,64 EUR. Pri dozi 100 mg/10 mL bi ob enaki predpostavki privarčevali še dodatnih 74.309,03 EUR. V primeru rituksimaba ne bi privarčevali toliko, kot pri trastuzumabu, saj lahko vidimo, da imamo količinsko največ porabljenih zdravil prav teh dveh, ki imata najnižji vrednosti na pakiranje. Najmanj pa se porabi dražjega zdravila Blitzima.

Tabela 10: Preračun vrednosti na pakiranje za rituksimab 500 mg/50 mL

Originalno / podobno	Ime zdravila	Število pakiranj	Vrednost porabljenih zdravil [EUR]	Vrednost [EUR] / pakiranje
Originalno	MabThera 500 mg konc. za pripravo razt. za infund. 50 ml 1x	2.520,19	1.971.050,05	782,10
Podobno	Rixathon 500 mg konc.za razt.za inf. viala 50 ml 1x	2.177,21	1.842.938,27	846,47
Podobno	Blitzima 500 mg konc.za razt.za inf. viala 50 ml 1x	217,92	283.879,52	1.302,68
	SKUPAJ	4.195,32	4.097.867,84	

Vir: lastno delo.

Tabela 11: Preračun vrednosti na pakiranje za rituksimab 100 mg/10 mL

Originalno / podobno	Ime zdravila	Število pakiranj	Vrednost porabljenih zdravil [EUR]	Vrednost [EUR] / pakiranje
Originalno	MabThera 100 mg konc. za pripravo razt. za infund. 10 ml 2x	912,00	285.621,03	313,18
Podobno	Rixathon 100 mg konc.za razt.za inf. viala 10 ml 2x	1.042,90	353.441,42	338,90
Podobno	Blitzima 100 mg konc.za razt.za inf. viala 2x	209,50	113.095,43	539,84
	SKUPAJ	2.164,40	752.157,88	

Vir: lastno delo.

Za zdravilno učinkovino bevacizumab smo ugotovili, da imamo prav tako dve različni pakiranjih zdravilne učinkovine: 400 mg/16 mL ter 100 mg/4 mL. Pri obeh pakiranjih imamo na voljo dve zdravili, in sicer originalno ter eno podobno biološko zdravilo. Preračun vrednosti na pakiranje za pakiranje 400 mg/16mL je prikazano v tabeli 12, preračun za pakiranje 100 mg/4 mL pa v tabeli 13. Po pričakovanjih je podobno biološko zdravilo cenejše od originalnega, vendar se kljub temu bolj predpisuje originalno zdravilo. To je verjetno zato, ker je podobno biološko zdravilo MVASI na liste ZZS prišlo komaj v letu 2020. Pri pakiranju 400 mg/16 mL bi ob porabljeni enaki količini zdravil po nižji vrednosti privarčevali kar 900.682,09 EUR. Dodatno bi pri enaki predpostavki za pakiranje 100mg/4mL privarčevali še dodatnih 44.906,75 EUR.

Tabela 12: Preračun vrednosti na pakiranje za bevacizumab 400 mg/16 mL

Originalno / podobno	Ime zdravila	Število pakiranj	Vrednost porabljenih zdravil [EUR]	Vrednost [EUR] / pakiranje
Originalno	AVASTIN 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 400 mg/16 ml 1x	3.783,71	4.876.585,07	1.288,84
Podobno	MVASI 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 16 ml 1x	262,41	275.739,08	1.050,79
	SKUPAJ	4.046,12	5.152.324,14	

Vir: lastno delo.

Tabela 13: Preračun vrednosti na pakiranje za bevacizumab 100 mg/4 mL

Originalno / podobno	Ime zdravila	Število pakiranj	Vrednost porabljenih zdravil [EUR]	Vrednost [EUR] / pakiranje
Originalno	AVASTIN 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 100 mg/4 ml 1x	728,95	236.466,82	324,39
Podobno	MVASI 25 mg/ml konc.za razt.za inf. viala 4 ml 1x	68,00	17.869,66	262,79
	SKUPAJ	796,95	254.336,48	

Vir: lastno delo.

Če seštejemo vse prihranke ob petih možnih zamenjavah zdravil, ki smo jih preračunali, bi skupno privarčevali kar 1.897.929,11 EUR. To je 2,68 % celotne porabe bioloških zdravil v letu 2020. Ob tem je že upoštevano, da so se ob prihodu podobnih bioloških zdravil na trg, cene originalnih zdravil znižale. Če bi upoštevali prvotne cene, bi bili izračunani prihranki verjetno še večji.

Da bi se dejansko približali izračunanim možnim prihrankom, bi bili potrebni sistemski ukrepi na državnem nivoju, ki bi od onkologov dejansko zahtevali predpisovanje cenejših od medsebojno zamenljivih zdravil. Ob višanju izdatkov za zdravila bodo tovrstni prihranki zelo pomembni. Ko bo na voljo še več podobnih bioloških zdravil za menjavo z originalnimi, potem bodo ti prihranki lahko še večji, seveda ob predpostavki, da bomo izkoristili možnost njihove uporabe. Hkrati pa bo že sam prihod na trg novih podobnih bioloških zdravil znižal cene prvotnih zdravil, kar bo prav tako pozitivno vplivalo na izdatke za protirakava zdravila.

V tem desetletju kar nekaj biološkim učinkovinam poteče patentna zaščita. V tabeli 14 so prikazana izbrana zdravila, ki so med najboljše prodajanimi zdravili na svetu in mesec poteka njihove patentne zaščite v EU (Busse & Lüftner, 2019).

*Tabela 14: Biološka zdravila za zdravljenje raka in potek njihove patentne zaščite*

Zdravilo (biološka učinkovina)	Glavna indikacija	Potek patentne zaščite v EU
Adcetris (brentuksimab – vedotin)	Hodgkinov limfom, sistemski anaplastični velikocelični limfom	Avgust 2023
Cyramza (ramucirumab)	Rak želodca	Maj 2023
Darzalex (daratumumab)	Diseminirani plazmacitom	Maj 2026
Gazyvaro, Gazyva (obinutuzumab)	Kronična limfocitna levkemija	November 2024
Keytruda (pembrolizumab)	Melanom	Junij 2028
Opdivo (nivolumab)	Melanom, nedrobnocelični pljučni rak	Maj 2026
Perjeta (pertuzumab)	Rak dojk	Maj 2023
Tecentriq (atezolizumab)	Urotelijski karcinom	September 2027

*Vir: Busse & Lüftner, (2019).*

Glede na skupno vrednost porabljenih zdravil v letu 2020 pri nas lahko najbolj pričakujemo podobna biološka zdravila za pembrolizumab ter nivolumab. Obe omenjeni biološki učinkovini sta tudi med najbolje prodajanimi zdravili na svetu v letu 2021, saj sta presegle 17 milijard USD ter 7 milijard USD prihodkov v omenjenem letu (Buntz, 2022). V Sloveniji je vrednost porabe pembrolizumaba v letu 2020 znašala 21.362.448,73 EUR, nivolumaba pa 8.986.699,30 EUR. Če bodo podobna biološka zdravila ob prihodu na trg znižala cene obeh originalnih zdravil za približno 30 %, bi to na letni ravni lahko pomenilo prihranek vsaj 9 milijonov EUR.

Žal pa se pri podobnih bioloških zdravilih velikokrat zgodi, da še niso na voljo ob poteku patentne zaščite originalnega zdravila. Primer je rituksimab, ki mu je patentna zaščita potekla leta 2013, podobna biološka zdravila pa so na trg prišla šele leta 2017. Podobno se dogaja tudi z drugimi biološkimi učinkovinami. Patentna zaščita v EU je cetuksimabu potekla že leta 2014, vendar še vedno ni na voljo podobnih bioloških zdravil. Enako velja tudi za panitumumab, ki mu je patentna zaščita potekla leta 2018, in ipilimumab, ki mu je patentna zaščita potekla leta 2021 (Busse & Lüftner, 2019). V vseh letih, ko podobna biološka zdravila niso na voljo, cena originalnih zdravil ostaja enaka, namesto da bi se zaradi pojava novih zdravil znižala in tako pozitivno vplivala na zdravstvene blagajne. Tudi s tega vidika bi bilo smiselno v državah sistematsko uvesti zamenjavo zdravil za cenejše alternative, saj bi se s tem tudi proizvajalci bolj usmerili v proizvodnjo podobnih bioloških zdravil, saj bi imeli praktično zagotovljen tržni delež, če bi ponudili nižjo ceno.

## 4 PRIHODNOST ODLOČANJA O TERAPIJAH ZA ZDRAVLJENJE RAKA

Nova biološka zdravila za zdravljenje raka so draga in prispevajo k večanju izdatkov za zdravila širom sveta. V zadnjih letih se je za zdravljenje raka pojavila še nova oblika možnosti za zdravljenje predvsem krvnih rakov, imenovana CAR-T terapija. Pri omenjeni terapiji se iz bolnikove krvi izolira limfocite T in se vanje s pomočjo genske tehnologije vstavi gen za tumor specifične himerne antigenske receptorje (angl. chimeric antigen receptors, CAR). Spremenjene bolnikove limfocite T se potem bolniku aplicira nazaj. Te spremenjeni limfociti T so narejeni tako, da prepoznajo antigene na tumorskih celic ter proti njim izzovejo imunski odziv (Graham, Hewitson, Pagliuca & Benjamin, 2018).

V EU je s strani EME trenutno odobrenih 5 učinkovin z omenjenim delovanjem, še več pa jih je v razvoju (Austrian Institute for Health Technology Assessment, 2022). Ker gre za personalizirano zdravilo, ki je za vsakega bolnika narejeno posebej, je temu primerna tudi cena. Ena terapija zdravila Kymriah pri nas stane 265.027,5 EUR, ostale zaenkrat še niso zavedene v centralni bazi zdravil (Centralna baza zdravil, 2021). Podatki o ceni iz ZDA pa kažejo, da je cena terapije z Yescarto in Tecartus 373.000 USD (Bell, 2020), cena terapije z Breyanzi 410.300 USD (Sagonowsky, 2021) ter cena terapije za Abzemo 441.743,00 USD (Drugs.com, brez datuma). To nakazuje, da so nove terapije za zdravljenje rakavih obolenj zelo drage in bodo vedno bolj vplivale na proračune plačnikov zdravstvenih storitev. S pregledom literature bomo naredili pregled, kako se države že soočajo z omenjenimi problemi in kakšni so predlogi stroke za nadaljnji boj z večanjem izdatkov.

V Veliki Britaniji je Nacionalni institut za zdravje in klinično odličnost (angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) pri analizi stroškovne učinkovitosti zaključil, da protirakavo zdravilo larotrektinib ne dosega postavljenih meja, ki je določena za vpeljavo novega zdravila v klinično uporabo, saj je trenutna cena zdravila 15.000 funtov mesečno (Spencer, 2020).

Kljub temu, da omenjeno zdravilo ni biološko, pa se lahko podobne zavrnitve zdravil začnejo pojavljati vse pogosteje. V Veliki Britaniji imajo že vzpostavljen sistem vrednotenja novih zdravil, na podlagi katerega se odločajo o vpeljavi zdravil v klinično rabo, t.j. sporazum o upravljanih dostopih (angl. managed access agreement). Sporazum omogoča bolnikom dostop do novih obetavnih terapij, ki so že bile odobrene s strani regulatornih organov, medtem pa NICE pridobiva potrebne informacije o terapiji za analizo stroškovne učinkovitosti, ki jo na koncu uporabi za odločitev, ali se terapija omogoči za rutinsko uporabo ali ne. Plačilo za porabljene terapije v sklopu sporazuma krijeta 2 sklada (sklad za zdravila proti raku in sklad inovativnih zdravil), katerih skupni proračun znaša 680 mio GBP. Trenutno se sporazum izvaja za kar nekaj bioloških učinkovin, to so pembrolizumab, daratumumab, avelumab, isatuksimab ter trastuzumab derustekan (NICE, 2022).

Težnje k vzpostavitvi takih sistemov so tudi drugje, saj z omejenimi sredstvi v javno zdravstvenih sistemih preprosto ni mogoče uporabljati vseh možnosti. Taki sistemi so uporabni predvsem za plačnike zdravstvenih storitev, ki jim omogočajo določitev, kdaj je visoka cena zdravila upravičena in kdaj ne (Bach, 2009). Tudi druge države imajo vpeljane sisteme, kako določati, ali je zdravilo smiselno vpeljati v klinično rabo ali ne. Francija se na podlagi zdravstveno-tehnološke ocene, ki jo določi na podlagi podatkov o učinkovitosti zdravila, odloči, da zdravila, ki nimajo dodatnega učinka ali pa je le-ta majhen, le doda na listo obstoječih zdravil, ne pa tudi v uporabo. S temi podatki se potem za ceno zdravil pogaja neposredno s proizvajalcem. Ob možnosti, da se cena zdravil zniža, jih kasneje doda v uporabo (Vogler, Vitry & Babar, 2016). To nas pripelje k naslednji možnosti za nižanje cen novih zdravil, ki je direktno pogajanje s proizvajalcem. Glede na napovedi o višanju cen in nevdržnosti zdravstvenih sistemov bo tega v prihodnje vedno več. Več možnosti za uspešno pogajanje s proizvajalci o nižanju cen pa bi bilo, če se evropske države ne bi vsaka zase pogajale s proizvajalcem, saj to slabi kupno moč. V luči omenjenega problema so se nekatere države že začele povezovati v unije. Primer je unija Nizozemske, Belgije, Avstrije in Luksemburga, na podobno rešitev pa upajo tudi nekatere mediteranske države (Dolgin, 2018).

Ob prihodu na trg podobnih bioloških zdravil je za zmanjševanje celokupnih stroškov za porabo bioloških zdravil, potrebna uporaba cenejših, podobnih bioloških zdravil. Prvo podobno biološko zdravilo za zdravljenje raka je dobilo dovoljenje za promet šele leta 2017, vendar je pa bilo pred tem odobrenih že kar nekaj drugih podobnih bioloških zdravil za zdravljenje na drugih področjih, tako da je večina podatkov pridobljenih z zdravili z drugih področij. Podobna biološka zdravila, ki pridejo na tržišče, znižajo ceno le za okoli 30 %, kar je manj, kot običajna generična zdravila, ki ceno znižajo za kar 85 %. Kljub temu pa znižanje cene pri bioloških zdravilih pomeni prihranek 665 USD glede na povprečno ceno, kar je veliko več kot pri generičnih zdravilih, pri katerih je prihranek 86 USD (Goldman & Philipson, 2021). Kljub pozitivnemu finančnemu vplivu zamenjave originalnih bioloških zdravil za podobna se v stroki pojavljajo dvomi, saj tukaj ne gre za enako generično zamenjavo. Kljub nekaterim dobrim praksam iz tujine, npr. Švedske, pri nas do leta 2015 niso zamenjali zdravila nobenemu bolniku, ki je od začetka svojega zdravljenja prejemal originalno biološko zdravilo (Lorenčič, 2016). Od takrat je sicer minilo že 7 let in sedaj je na voljo še več podatkov o zamenjavah bioloških zdravil. Pri sistematičnem pregledu leta 2020, v katerega je bilo vključenih 90 raziskovalnih člankov, ki pokrivajo 14 različnih področij uporabe bioloških zdravil in ki skupno pokrivajo kar 14.000 bolnikov, ki so v teh raziskavah sodelovali, so ugotovili, da velika večina poročil raziskav ne opaža razlik med originalnimi biološkimi zdravili in njihovimi zamenjavami z vidika imunogenosti, varnosti in učinkovitosti (Yazdany, 2020).

Za uspešno implementacijo menjave originalnih bioloških zdravil s podobnimi je potrebno izobraževanje tako strokovne kot tudi laične javnosti (Hackenyos, 2020). Poleg tega sta potrebni tudi temeljita priprava in dobra organizacija, ki podpira celotno izvedbo zamenjave.

Primer dobre prakse je model Danske, kjer so hitro in skorajda popolnoma vpeljali podobna biološka zdravila za infliksimab in etanercept, ki sta protivnetni zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Danski Svet za uporabo dragih bolnišničnih zdravil se je maja 2014 odločil, da lahko vsi bolniki, novi ter tudi tisti, ki so bili predhodno že zdravljeni z originalnim zdravilom, začnejo prejemati biološko podobno zdravilo. Takoj, ko sta bili na voljo podobni biološki zdravila za infliksimab in etanercept, so začeli z menjavami ob budnem spremljanju uporabe, učinkovitosti in neželenih učinkov. V prvih 4 mesecih je odstotek porabljenega podobnega biološkega zdravila za infliksimab že dosegel 90,6 %. V celotnem naslednjem letu pa je bil ta odstotek v povprečju 97,6 %. Ko je nato čez dve leti na trg prišlo še cenejše podobno biološko zdravilo, so to zamenjavo naredili še hitreje. Podobno uspešni so bili tudi pri zamenjavi originalnega zdravila s podobnim za etanercept. Tukaj so sicer dosegli samo 84,2 % menjava, vendar pa 100 % menjava ni mogoča. Podobno biološko zdravilo namreč ne pokriva celotnega nabora namenov uporabe originalnega zdravila. Z uspešno zamenjavo infliksimaba so tako ceno porabljenih zdravil znižali za dve tretjini in privarčevali približno 200 milijonov danskih kron, kar je 24 milijonov funtov v prvem letu uporabe podobnega biološkega zdravila. Po uspešni zamenjavi so na Danskem podobno načrtovali tudi za bodoča podobna biološka zdravila, ko bodo na voljo. Danski model daje zgled, da so ob dobri organizaciji take menjave možne in so lahko izvedene zelo hitro ter imajo velik vpliv na izdatke za zdravila že v prvem letu (Jensen idr., 2019).

Težnje po sistemskih ukrepih in pobudi za večjo uporabo podobnih bioloških zdravil so opazne tudi v drugih evropskih državah. Na Norveškem so s spodbudami za predpisovanje podobnih bioloških zdravil dosegli kar 80 % delež podobnih bioloških zdravil rituksimaba ter tudi drugih podobnih bioloških zdravil, ki se ne uporabljajo v onkologiji (Kvien, Patel & Strand, 2022; Vogler idr., 2021). Za Slovenijo je smiselno, da v svojih odločitvah sledi dokazano dobrim praksam iz tujine.

V prihodnje je smiselno uvesti tudi nove biomarkerje, ki bi natančneje določali, kateri bolniki se bodo odzvali na novo terapijo. S tem bi zmanjšali uporabo dragih bioloških zdravil pri bolnikih, ki se na terapijo ne bi odzvali in bi s tem privarčevali pri nepotrebnih uporabi tovrstnih zdravil. Trenutni diagnostični pristopi velikokrat niso najprimernejši zaradi kompleksnosti biološkega odziva na terapijo, zato se biofarmaceutvska industrija ukvarja z raziskavami o številnih možnih pristopih, ki vključujejo povezave med tumorjem, imunostjo in mikrobiomom z biomarkerji (Vadas, 2018).

Podatki Svetovne zdravstvene organizacije kažejo, da stopnja rasti izdatkov za protirakava zdravila presega stopnjo rasti novo odkritih primerov rakavih obolenj. Povečana uporaba protirakavih zdravil je delno odgovorna za rast teh izdatkov. Vendar pa je povečanje izdatkov primarno posledica povečanja cene in premika k uporabi dražjih protirakavih zdravil. Poleg tega stopnja rasti izdatkov za protirakava zdravila presega stopnjo rasti celokupnih izdatkov za zdravstvo. Kadar pride do tega, da je cena zdravil previsoka za državo, da jih bi lahko uporabila, pride do zamika v bolnikovem dostopu do zdravil in omejeni možnosti sistema, da zagotovi najboljšo možno oskrbo bolnika, kar lahko poleg

slabšega zdravstvenega izida posledično predstavlja tudi večje ekonomsko breme. Skrbi, da bi nižanje cen protirakavih zdravil zavrlo vlaganje farmacevtskih podjetij v razvoj novih zdravil je v večini primerov ni. Podatki kažejo, da podjetja v ceno svojih zdravil vključijo tudi ceno razvoja neuspešnih zdravil. Poleg tega pa se poraba protirakavih zdravil povečuje in bi se s tem izničil vpliv morebitnega nižanja cen. Tako so priporočila Svetovne zdravstvene organizacije o odločanju o protirakavih zdravilih naslednja. Potrebni bolnikom je treba pravično in pravočasno omogočiti dostop do zdravil skozi celoten čas zdravljenja. Treba je skrbeti za vzdržnost zdravstvenih sistemov, da izdatki za protirakava zdravila ne zmanjšujejo sredstev in ne povzročajo morebitnih lukenj v preskrbi z drugimi nujnimi zdravili in terapijami. Pomembno pa je tudi dobro vodenje celotnega procesa zdravljenja s protirakavimi zdravili že od pogajanj za ceno ter nabave. Vsi procesi naj se izvajajo v skladu z načeli transparentnosti, učinkovitosti in odgovornosti (World Health Organization, 2018; Vogler, Paris & Panteli, 2018).

Višanje finančnega bremena zaradi raka na zdravstvene sisteme širom sveta je pripeljalo do povečanega povpraševanja na dokazih baziranih raziskavah, na podlagi katerih bi se planiralo in sprejemalo odločitve o proračunu. Različni modeli so namenjeni za pomoč zdravstvenim managerjem pri razdeljevanju virov glede na napovedi o pojavnosti in razširjenosti raka in zdravstvenih stroških. Na Norveškem so na podlagi njihovega registra raka izdelali model za projekcijo stroškov v prihodnosti za leta 2017–2034. Napovedi o zdravljenju so naredili glede na stadij raka, prvo/drugo/tretjo/četrto linijo terapije, cene zdravil in administrativne cene. Podatki o porabi zdravstvene oskrbe in o zmanjšanju produktivnosti so pridobljeni iz registra, pridobljena leta zdravstveno koristnega življenja pa so iz znanstvene literature. S pomočjo tega so razčlenili ključne dejavnike stroškov in napovedali njihov prihodnji razvoj. Za napoved vpliva inovacij in nege v prihodnosti so sodelovali s strokovnjaki. Uporaba podatkov iz registra in projekcijskega modela pripomore oblikovalcem politik v pripravi za prihodnje izzive in bolj učinkovito nego (Bugge, Sæther & Kristiansen, 2017).

Rakshit in sodelavci so predstavili nov pristop k zgodnjemu napovedovanju zdravstvenih stroškov bolnic z rakom dojk, to je uporaba umetne inteligence. Faza strojnega učenja predvidevanja temelji na dveh korakih. V prvem koraku so bolniki razdeljeni v skupine glede na zaporedja ukrepov ob podobnih kliničnih dejavnostih ('slikah') in zagotavljanju podobnih stroškov zdravstvene oskrbe. V drugem koraku pa se za vsako skupino naredi Markova veriga, ki opisuje zaporedje dogodkov pri bolnikih v isti skupini. Kasnejša faza napovedovanja prav tako temelji na dveh korakih. Najprej se naredi ocena stroškov zdravljenja novega bolnika glede na povprečje najbližjih dveh sosedov v skupini. Na koncu se skupna ocena stroškov dopolni še s skupnimi stroški te skupine. Opravljeni poskusi kažejo, da je srednja absolutna odstotkovna napaka pristopa predvidevanja cen le 6 %, ob tem da je na voljo le polovica kliničnih zapisov o bolnikih, kar je dokaz o zelo dobri zmožnosti zgodnjega napovedovanja predstavljenе metode. Metoda se uporablja za zgodnje prepoznavanje bolnikov, pri katerih obstaja tveganje, da bi postali dragi porabniki

zdravstvenih dobrin. Pri njih se lahko izognejo določenim stroškom, ki se jim kasneje ne bi dalo. V prihodnje bodo umetno inteligenco testirali še na drugih bazah podatkov iz različnih zdravstvenih institucij in za bolnike z različnimi boleznimi. (Rakshit idr., 2021). Ob nadaljnjih dobrih rezultatih bi podobne metode lahko postale ustaljena praksa za uporabo v zdravstvu in bi lahko pomembno vplivale na zniževanje vse hitreje rastočih se izdatkov.

## SKLEP

Izdatki za zdravstvo se v zadnjem desetletju tako v Sloveniji kot drugje po Evropi povečujejo predvsem zaradi staranja prebivalstva. Napovedi kažejo, da se bo pričakovana življenjska doba še dvigala, zato je pričakovano tudi vztrajno naraščanje izdatkov za zdravstvo. Z višanjem izdatkov za zdravstvo pa sovpada tudi višanje izdatkov za zdravila. V Sloveniji so se v obdobju med letoma 2015 in 2019 celokupni izdatki za zdravila v tekočih cenah dvignili za skoraj 20 %. Višanje izdatkov z zdravila med drugim sovpada tudi z razmahom razvoja dražjih terapij na področju onkologije, med katere spadajo tudi biološka zdravila.

S strani EME je trenutno odobrenih dobrih 40 različnih bioloških zdravil za zdravljenje raka, največji del predstavljajo monoklonska protitelesa. Prvo monoklonsko protitelo za zdravljenje raka je bilo v ZDA odobreno leta 1997. Od takrat naprej se število novih bioloških zdravil za zdravljenje raka povečuje. Ker patentna zaščita zdravil traja približno 20 let, so se šele v zadnjih letih začela pojavljati podobna biološka zdravila. Pričakovano je, da se bo število podobnih bioloških zdravil povečevalo, kar naj bi zaradi njihove nižje cene pozitivno vplivalo tudi na izdatke za zdravila in zdravstvo. Prvo podobno biološko zdravilo je bilo v EU odobreno leta 2017. Od takrat so v EU odobrena podobna biološka zdravila za tri učinkovine: rituksimab, trastuzumab ter bevacizumab.

Pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji smo izdelali s pomočjo javnih podatkov, ki jih objavlja ZZS. S pomočjo receptne liste, seznama A in seznama B smo izvozili podatke za vsa biološka zdravila za zdravljenje raka. Ugotovili smo, da so vsa razvrščena na seznam A in seznam B ter da glede na ATC klasifikacijo spadajo v podskupino L01X: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Večina jih spada med monoklonska protitelesa, ostala pa med druga zdravila. Prva omejitev, na katero smo naleteli pri izdelavi pregleda, je bila ta, da so podatki za seznam A in seznam B objavljeni komaj od leta 2018 naprej. Tako smo naredili pregled trenutno vseh javno objavljenih podatkov, in sicer za leta 2018, 2019 ter 2020.

Podatke o porabljenem številu pakiranj in vrednosti porabljenih zdravil za izbrana leta smo prikazali v tabeli 2. V letu 2018 je poraba znašala 36.356,25 pakiranj v skupni vrednosti 47.988.988,39 EUR, leta 2019 je bilo porabljenih 43.695,08 pakiranj v skupni vrednosti 54.810.797,21 EUR ter leta 2020 49.049,73 pakiranj v skupni vrednosti 70.701.148,01 EUR. Ugotovili smo, da se tako število porabljenih pakiranj, kot tudi vrednost porabljenih zdravil vsako leto povečujeta. Nato smo na podlagi zbranih podatkov s pomočjo različnih indeksov

pridobili še dodatne informacije o spreminjanju števila pakiranj in vrednosti porabljenih zdravil. Z izračunom Laspeyresovega, indeksa povprečnih vrednosti, indeksa strukturnih premikov, indeksa količin in vrednosti) smo primerjali podatke leta 2019 z letom 2018 in leta 2020 z letom 2019. Pri teh izračunih smo upoštevali le zdravila, ki so bila v uporabi obe izbrani leti. Ugotovili smo, da se je vrednost porabljenih zdravil od leta 2018 do leta 2019 dvignila za 12,34 %. Na ta dvig je vplivalo sicer znižanje povprečne vrednosti porabljenih zdravil za 5,59 % ter znatno povečanje porabljene količine pakiranj za kar 18,99 %. Vrednost porabljenih zdravil se je od leta 2019 do leta 2020 dvignila za 16,22 %. Na dvig je vplivalo sicer minimalno znižanje povprečne cene za 0,68 % ter povišanje količina pakiranj za 3,46 %. Presenetili so nas rezultati primerjave leta 2020 z letom 2019, saj smo mislili, da bodo bolj podobni rezultatom primerjave leta 2019 z letom 2018. Ugotovili smo, da se je med letoma 2019 in 2020 kar nekaj zdravil spremenilo, zato smo delali izračune z okrnjenim delom podatkov. Zato smo ponovno izračunali indeks količin in vrednosti, tokrat z uporabo vseh podatkov, in dobili rezultat, da se je skupna količina vseh porabljenih pakiranj od leta 2018 do leta 2019 dvignila za 20,19 %, od leta 2019 do leta 2020 pa za 12,25 %. Skupne vrednosti porabljenih zdravil so se od leta 2018 do leta 2019 dvignile za 14,22 %, od leta 2019 do leta 2020 pa za 28,99 %.

Vsa zdravila iz tabele 2 smo ovrednotili še kot originalna ali podobna biološka zdravila. Ugotovili smo, da se tako število originalnih kot število podobnih bioloških zdravil v klinični rabi v izbranih letih vsakoletno povečuje.

Dodatno smo izvzeli še zdravilne učinkovine, za katere smo v vsaj enem izmed izbranih let porabili več kot milijon EUR. Teh je bilo 12. Za štiri od njih smo opazili, da se vrednost porabljenih zdravil z leti zmanjšuje. Ugotovili smo, da gre v tem primeru za pozitivne posledice vpeljave Državnega programa Svit ali pa podobnih bioloških zdravil.

Podrobneje smo si ogledali strukturo porabljenih zdravil za učinkovine, pri katerih so že prisotna podobna biološka zdravila. To so trastuzumab, rituksimab ter bevacizumab. Ugotovili smo, da se je v letu 2020 v skoraj vseh primerih, kjer je možna podobna biološka zamenjava, predpisovalo največ originalnega zdravila. To nas je spodbudilo k izračunu potencialnega prihranka, če bi v vseh možnih primerih za celotno količino porabljenih zdravil izbrali zdravilo z najnižjo ceno. V primeru trastuzumaba bi na ta način lahko privarčevali 624.453,61 EUR, v primeru rituksimaba 327.886,67 EUR, v primeru bevacizumaba pa kar 945.588,84 EUR. Skupaj bi to nanoslo 1.897.929,11 EUR, kar je 2,68 % celotne porabe bioloških zdravil v letu 2020. Omejitev teh preračunov je seveda to, da smo predpostavili, da lahko zamenjamo celotno količino zdravil za cenejšo možnost, kar v praksi ni mogoče. Bi pa verjetno večja uporaba cenejših zdravil pripomogla k temu, da bi morda tudi proizvajalci dražjih zdravil začeli spuščati ceno, če bi želeli obdržati svoj del trga. Tudi to bi pripomoglo k dodatnim prihrankom pri uporabi bioloških zdravil.

V tem desetletju bo potekel patent nekaterim najbolj prodajanim zdravilom na svetu, med drugim tudi biološkima učinkovinama za zdravljenje raka pembrolizumabu in nivolumabu.

Za oba skupaj smo v Sloveniji v letu 2020 porabili kar 30 milijonov EUR. Ob prihodu na trg podobnih bioloških zdravil je pričakovati, da bodo pomembno vplivala na znižanje celokupnih izdatkov za zdravljenje rakavih obolenj. Kljub pričakovanju pa se je do sedaj pojavila problematika, da ob poteku patentne zaščite originalnemu zdravilu podobna zdravila še niso na voljo. Pri rituksimabu, ki mu je patentna zaščita potekla leta 2013, so podobna biološka zdravila prišla na trg šele leta 2017. V izogib podobnim zaostankom bi bilo potrebno spodbujati predpisovanje podobnih bioloških zdravil, kar bi k njihovi proizvodnji spodbudilo farmacevtska podjetja.

V poglavju 4 smo predstavili prihodnost odločanja o terapijah za zdravljenje raka. Ugotovili smo, da se v zadnjih letih pojavljajo še dražje terapije, kot je npr. CAR-T terapija, kjer ena terapija lahko stane tudi nekaj sto tisoč evrov. Posledično so se začele s strani javnih institucij pojavljati zavrnitve določenih zdravil za prehod v klinično rabo, saj z omejenimi sredstvi ne morejo več omogočiti vseh možnosti bolnikom. Ob tem se pojavlja težnja po kritičnem vrednotenju kliničnega učinka novih zdravil. Tako bi se plačniki zdravstvenih storitev lažje odločali, kdaj je visoka cena zdravila upravičena in prinese veliko koristi za bolnike in kdaj ne. Z vpeljavo takih sistemov bi vplivali na racionalizacijo zdravstvenih izdatkov, maksimizacijo zdravstvenih izidov ter tudi spodbujali razvoj zdravil, ki bi imela res pomemben klinični učinek.

V prihodnosti odločanja bo pomembno tudi morebitno pogajanje s proizvajalci o nižji ceni njihovih zdravil. Ker je pogajalska moč večja, če se skupaj naroča večja količina, bi bilo tako smiselno, da bi se države začele združevati v unije. Tako bi imele pri proizvajalcih večjo možnost za nižjo ceno. Glede na nedavne izkušnje z nabavo cepiv proti Covid-19 na nivoju EU za države članice bi bilo morda smiselno kaj podobnega preizkusiti tudi pri nabavi drugih zdravil.

Z vidika omejenih sredstev plačnih zdravstvenih storitev bo v prihodnosti treba dati prednost uporabi podobnim biološkim zdravilom, ki ob prihodu na trg znižajo ceno za 30 %. Po zgledu drugih držav, npr. Danske, ki so s sistemskimi ukrepi uvedle obvezno zamenjavo originalnih bioloških zdravil za cenejša podobna biološka zdravila, bo potrebno tudi pri nas dati večji poudarek na izobraževanju tako strokovne kot laične javnosti, da zamenjava originalnega biološkega zdravila za podobno v večini primerov nima nobenega kliničnega vpliva, hkrati pa veliko prispeva k znižanju izdatkov za zdravila.

Pomanjkljivost, s katero se trenutno soočamo v terapiji rakavih obolenj, je pomanjkanje specifičnih biomarkerjev, ki bi natančno določali, kateri bolniki se bodo odzvali na terapijo in kateri ne. Z razvojem novih biomarkerjev bi v prihodnosti lahko močno vplivali na izbiro primerne terapije za bolnika in s tem zmanjšali uporabo dragih, a za določenega bolnika neučinkovitih bioloških zdravil, kar bi prispevalo k dodatnemu varčevanju in boljših kliničnih izidih.

Z željo po možnosti boljšega planiranja sredstev za zdravljenje raka so se pojavile težnje po vzpostavitvi modelov za projekcijo bodočih stroškov. Modeli naj bi napovedali prihodnost z vidika pojavnosti in razširjenosti raka, s pomočjo katere bi se odločevalci lažje odločali pri upravljanju s sredstvi. Dober primer je model za projekcijo stroškov v prihodnosti za leta 2017–2034, ki so ga s pomočjo registra raka izdelali na Norveškem. V prihodnosti bo takih modelov verjetno vedno več, in vedno bolj natančni bodo. To bo pripomoglo k bolj optimalnemu planiranju porabe sredstev namenjenih za zdravstvo.

V lanskem letu pa so predstavili tudi nov pristop k zgodnjemu napovedovanju zdravstvenih izidov. To je uporaba umetne inteligence. Zaenkrat je bil pristop uporabljen za zgodnje napovedovanje stroškov bolnic z rakom dojk, v prihodnje pa ga bodo testirali tudi za druge oblike raka. Prednost umetne inteligence je zagotovo zelo točno napovedovanje zdravstvenih izidov, ki prepozna bolnike, pri katerih obstaja tveganje, da bodo porabili veliko sredstev, še preden bi se lahko pojavili stroški, ki bi se jim dalo izogniti. Z razvojem informatike bodo taki sistemi v prihodnosti verjetno eden ključnih dejavnikov pri odločanju o protirakavih terapijah.

V magistrski nalogi smo izdelali pregled porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka v klinični rabi v Sloveniji v letih od 2018 do 2020. S tem pregledom smo prikazali porabo števila pakiranj in vrednosti porabljenih zdravil za vsako izmed izbranih let posebej in hkrati prikazali trende porabe bioloških zdravil za zdravljenje raka. Dodatno smo na dejanskih primerih prikazali tudi možnosti potencialnih prihrankov z vidika problematike naraščanja izdatkov za zdravila in celotno zdravstvo. Z ozirom na predstavljeno problematiko smo z naborom dobrih praks iz tujine predlagali določene ukrepe, ki bi lahko v Sloveniji in tudi v tujini pripomogli k uspešnemu nadzoru nad stroški zdravil in posledično omogočali kar se da najboljše terapije za zdravljenje rakavih obolenj za vse bolnike.

## LITERATURA IN VIRI

1. American Cancer Society. (2019). Cytokines and Their Side Effects. Pridobljeno 1. maja 2022 iz: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cytokines.html>
2. Antineoplastic Agents. (2012). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Pridobljeno 5. maja 2022 iz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548022/>
3. Austrian Institute for Health Technology Assessment. (2022). CAR-T Cell-Therapies in Development—Update. Pridobljeno 5. maja iz: [https://eprints.aihta.at/1368/1/Policy%20Brief\\_006a\\_1st%20Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1368/1/Policy%20Brief_006a_1st%20Update.pdf)
4. Bach, P. B. (2009a). Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 626–633.
5. Bauman, P. (2016, 11. februar). Biološka zdravila. ABC zdravja. Pridobljeno 27. aprila iz <https://www.abczdravja.si/diagnostika/bioloska-zdravila-2/>

6. Beall, R. F., Hwang, T. J., & Kesselheim, A. S. (2019). Pre-market development times for biologic versus small-molecule drugs. *Nature Biotechnology*, 37(7), 708–711.
7. Bell, J. (2020, 24. julij). Gilead's second act in cell therapy gets its first approval. *BioPharma Dive*. Pridobljeno 8. maja iz: <https://www.biopharmadive.com/news/gileads-second-act-in-cell-therapy-gets-its-first-approval/582295/>
8. Belloni, A., Morgan, D., & Paris, V. (2016). *Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges*. OECD Health Working Papers.
9. Berraondo, P., Sanmamed, M. F., Ochoa, M. C., Etxeberria, I., Aznar, M. A., Pérez-Gracia, J. L., Rodríguez-Ruiz, M. E., Ponz-Sarvise, M., Castañón, E., & Melero, I. (2019). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*, 120(1), 6–15.
10. Biosimilar Development. (2017). *Truxima, The First Biosimilar mAb In Oncology, Granted EU Marketing Authorisation*. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/truxima-the-first-biosimilar-mab-in-oncology-granted-eu-marketing-authorisation-0001>
11. Biosimilars Nederland. (2022). *EU Approved / positive opinion biosimilars by molecule April 2022*. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: [https://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2022\\_05\\_01-Table-EU-licensed-biosimilars-by-molecule\\_April\\_2022.pdf](https://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2022_05_01-Table-EU-licensed-biosimilars-by-molecule_April_2022.pdf)
12. Boyle, R. M. (2010). The Use of Biologics in Cancer Therapy. *US Pharmacist*, 35(3), 4–7.
13. Bregar, L., Ograjenšek, I., & Bavdaž, M. (2004). *Ekonomska statistika 2000 z dodatkom*. Ekonomska fakulteta.
14. Bugge, C., Sæther, E. M., & Kristiansen, I. S. (2017). Predicting The Future Costs of Cancer Based on Register Data and Innovation Trends. *Value in Health*, 20(9), PA424.
15. Buntz, B. (2022, 29. marec). 50 of 2021's best-selling pharmaceuticals. *Drug Discovery and Development*. Pridobljeno 10. maja iz: <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2021s-best-selling-pharmaceuticals/>
16. Busse, A., & Lüftner, D. (2019). What Does the Pipeline Promise about Upcoming Biosimilar Antibodies in Oncology? *Breast Care*, 14(1), 10–16.
17. Centralna baza zdravil. (2021). *Kymriah 1,2 mio-600 mio celic disperz.za infundiranje*. Pridobljeno 8. maja 2022 iz: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6B279E1B2FE1EB58C12583540005CEFC?opendocument>
18. Centralna baza zdravil. (2022). Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
19. Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 39(1), 6–21.
20. Cylus, J. (2015). *Pregled izdatkov v zdravstvu (Analiza zdravstvenega sistema v Sloveniji)*. Ministrstvo za zdravje. Pridobljeno

- [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Organizacija-zdravstvenega-varstva/Analiza-zdravstvenega-sistema-v-Sloveniji/SLO\\_Pregled-izdatkov-v-zdravstvu.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Organizacija-zdravstvenega-varstva/Analiza-zdravstvenega-sistema-v-Sloveniji/SLO_Pregled-izdatkov-v-zdravstvu.pdf)
21. Černič, I. (2020, 18. junij). Tekoči izdatki za zdravstveno varstvo v 2018 za 8,3 % višji kot v prejšnjem letu. STAT. <https://www.stat.si/StatWeb/News/Index/8916>
  22. Dembic, Z. (2020). Antitumor Drugs and Their Targets. *Molecules*, 25(5776), 1–43.
  23. DiMass, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen Ronald W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33.
  24. Dolgin, E. (2018). Bringing down the cost of cancer treatment. *Nature*, 555(7695), S26–S29.
  25. DrugBank. (2021). Tagraxofusp. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14731>
  26. DrugBank. (2022). Aflibercept. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08885>
  27. DrugBank. (2022a). DrugBank. Pridobljeno iz: <https://go.drugbank.com/>
  28. DrugBank. (2022b). Tebentafusp. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15283>
  29. Drugs.com. (brez datuma). Abecma Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. Pridobljeno 16. maja 2022 iz: <https://www.drugs.com/price-guide/abecma>
  30. Ecker, D. M., Jones, S. D., & Levine, H. L. (2015). The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs*, 7(1), 9–14.
  31. Eisenstein, M. (2019). Biosimilars: Mimicking biological drugs. *Nature*, 569, S1.
  32. European Commission. (2021). The 2021 Ageing Report. Pridobljeno 21. januarja iz: [https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/economy-finance/ip148\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/economy-finance/ip148_en.pdf)
  33. European Commission. (2022a). Cancer. Pridobljeno 28. aprila 2022 iz: [https://ec.europa.eu/health/non-communicable-diseases/cancer\\_en](https://ec.europa.eu/health/non-communicable-diseases/cancer_en)
  34. European Commission. (2022b). European Cancer Information System. Pridobljeno 29. aprila 2022 iz: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
  35. European Medicines Agency. (2007). EU/3/03/146: Orphan designation for the treatment of renal-cell carcinoma. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu303146>
  36. European Medicines Agency. (2016). Evropski regulativni sistem za zdravila; Usklajen pristop k regulaciji zdravil po vsej Evropski uniji. Pridobljeno 25. marca 2022 iz: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_sl.pdf)
  37. European Medicines Agency. (2019). Truxima. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truxima>
  38. European Medicines Agency. (2021a). Besremi. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besremi>
  39. European Medicines Agency. (2021b). IntronA. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/introna>

40. European Medicines Agency. (2022a). Elzonris. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elzonris>
41. European Medicines Agency. (2022b). EU/3/21/2397: Orphan designation for the treatment of uveal melanoma. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2397>
42. European Medicines Agency. (2022c). List of medicinal products under additional monitoring. Pridobljeno 5. maja iz: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf)
43. Farid, S. S., Baron, M., Stamatidis, C., Nie, W., & Coffman, J. (2020). Benchmarking biopharmaceutical process development and manufacturing cost contributions to R&D. *MAbs*, 12(1), 1754999.
44. Fey, M. F. (2011). [Recombinant proteins as therapeutic compounds in clinical oncology]. *Therapeutische Umschau*, 68(11), 618–630.
45. Francescon, S., Fornasier, G., & Baldo, P. (2016). Biosimilar Oncology Drugs in Europe: Regulatory and Pharmacovigilance Considerations. *Oncology and Therapy*, 4(2), 173–182.
46. Generics and Biosimilars Initiative (2022). Biosimilars approved in Europe. Pridobljeno 7. maja 2022 iz: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-approved-in-europe>
47. Goldman, J. P., & Philipson, T. J. (2021, 8. oktober). Biosimilars competition helps patients more than generic competition. *STAT*. Pridobljeno 5. maja 2022 iz: <https://www.statnews.com/2021/10/08/biosimilars-competition-helps-patients-more-than-generic-competition/>
48. Graham, C., Hewitson, R., Pagliuca, A., & Benjamin, R. (2018). Cancer immunotherapy with CAR-T cells – behold the future. *Clinical Medicine*, 18(4), 324–328.
49. Grillo-López, A. J. (2014). The first antibody therapy for cancer: A personal experience. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 13(4), 399–406.
50. Gupta, H., Kumar, S., Roy, S. K., & Gaud, R. S. (2010). Patent protection strategies. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2(1), 2–7.
51. Hackenyos, D. (2020). Practical Considerations for Implementation of Biosimilars in Oncology. *Pharmacy Practice News Special Edition*, 55–60.
52. Inmaculada Hernandez, P., Samuel W. Bott, B. S., Anish S. Patel, B. S., Collin G. Wolf, B. S., Alexa R. Hospodar, B. S., Shivani Sampathkumar, B. S., & William H. Shrank, M. D. (2018). Pricing of Monoclonal Antibody Therapies: Higher If Used for Cancer? *The American Journal of Managed Care*, 24(2). Pridobljeno 27. aprila iz: <https://www.ajmc.com/view/pricing-of-monoclonal-antibody-therapies-higher-if-used-for-cancer>
53. Jensen, T. B., Bartels, D., Sædder, E. A., Poulsen, B. K., Andersen, S. E., Christensen, M. M. H., Nielsen, L., & Christensen, H. R. (2019). The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(1), 35–40.

54. Juvančič, P. (2020, 9. junij). Izdatki za zdravstvo 2008 – 2019. Čečkarije. Pridobljeno 21. januarja 2022 iz: <http://ceckarije.si/2020/06/09/izdatki-za-zdravstvo-2008-2019/>
55. Kashyap, U., Gupta, N. V., & Raghunandan, H. (2013). Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe. *Journal of Pharmaceutical Sciences & Research*, 5(6), 131–136.
56. Konstantinidou, S., Papaspiliou, A., & Kokkotou, E. (2019). Current and future roles of biosimilars in oncology practice (Review). *Oncology Letters*, 19(1), 45–51.
57. Kvien, T. K., Patel, K., & Strand, V. (2022). The cost savings of biosimilars can help increase patient access and lift the financial burden of health care systems. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 52, 151939.
58. Kwok, G., Yau, T. C. C., Chiu, J. W., Tse, E., & Kwong, Y.-L. (2016). Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(11), 2777–2789.
59. Light, D. W. ., & Kantarjian, H. (2013). Market spiral pricing of cancer drugs. *Cancer*, 119(22), 3900–3902.
60. Lorenčič, M. (2016, 31. december). Medsebojno zamenjevanje bioloških in podobnih bioloških zdravil ostaja odprto vprašanje. *Dnevnik*. Pridobljeno 8. maja 2022 iz: <https://www.dnevnik.si/1042758117>
61. Milenkovič Kramer, A. (2016). Voluntary health insurance in Europe: Country experience. V *Voluntary health insurance in Europe: Country experience*. European Observatory on Health Systems and Policies. Pridobljeno 21. januarja 2022 iz: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447706/>
62. Ministrstvo za zdravje. (2022). Mreža javne zdravstvene službe. Pridobljeno 16. avgusta 2022 iz: <https://www.gov.si teme/mreza-javne-zdravstvene-sluzbe/>
63. NICE. (2022). Managed access. Pridobljeno 15. avgusta 2022 iz: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/managed-access>
64. Novaković, S., Hočevar, M., Jezeršek Novaković, B., Strojjan, P., & Žgajnar, J. (2009). *Onkologija: Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Mladinska knjiga.
65. OECD. (2018). *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU*. OECD. Paris: OECD Publishing.
66. OECD. (2020). *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing.
67. OECD. (2021). *Health at a Glance 2021: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing.
68. OECD. (2022). *Health expenditure and financing*. Pridobljeno 21. januarja 2022 iz: <https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=SHA&lang=en>
69. Onkološki inštitut Ljubljana. (2021). *Rak v Sloveniji 2018*. Pridobljeno 16. avgusta 2022 iz: [onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno\\_porocilo\\_2018.pdf](http://onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno_porocilo_2018.pdf)
70. Petrič, V.-K., & Maresso, A. (2018). Organization and financing of public health services in Europe: Country reports. European Observatory on Health Systems and Policies. Pridobljeno 25. januarja 2022 iz: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507331/>
71. Pranchevicius, M.-C. S., & Vieira, T. R. (2013). Production of recombinant immunotherapeutics for anticancer treatment. *Bioengineered*, 4(5), 305–312.

72. Rakshit, P., Zaballa, O., Pérez, A., Gómez-Inhieto, E., Acaturri-Ayesta, M. T., & Lozano, J. A. (2021). A machine learning approach to predict healthcare cost of breast cancer patients. *Scientific Reports*, 11(1), 1.
73. Ramaswami, R., & Longo, D. L. (2018). Monoclonal antibodies. *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: Principles and Practice* (6. izd.) Wolters Kluwer, 509–529.
74. Sagonowsky, E. (2021, 5. februar). Bristol Myers Squibb's CAR-T liso-cel wins long-delayed FDA nod. *Fierce Pharma*. Pridobljeno 8. maja 2022 iz: <https://www.fiercepharma.com/pharma/after-delays-and-a-cvr-miss-bristol-s-liso-cel-wins-its-fda-nod>
75. Scartozzi, M., Vincent, L., Chiron, M., & Cascinu, S. (2016). Aflibercept, a New Way to Target Angiogenesis in the Second Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *Targeted Oncology*, 11(4), 489–500.
76. Serna, N., Sánchez-García, L., Unzueta, U., Díaz, R., Vázquez, E., Mangués, R., & Villaverde, A. (2018). Protein-Based Therapeutic Killing for Cancer Therapies. *Trends in Biotechnology*, 36(3), 318–335.
77. Spencer, B. (2020, 17. januar). Officials REJECT a „game-changing“ cancer drug for NHS patients. *Mail Online*. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: <https://www.dailymail.co.uk/health/article-7895407/Officials-REJECT-game-changing-cancer-drug-NHS-patients.html>
78. Šegedin, B., Merlo, S., Arko, D., Bebar, S., Cerar, O., Cvjetičanin, B., Gazić, B., Gregorič, B., Ivanuš, U., Kobal, B., Kobav, M., Meglič, L., Pakiž, M., Slabe, N., Smrkolj, Š., Škof, E., Takač, I., & Zobec Logar, H. B. (2019). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. *Onkologija*, 23(1), 54–72.
79. Štrukelj, B. (2015). Varnost, kakovost in učinkovitost originalnih in podobnih bioloških zdravil. *Farmacevtski vestnik*, 66(3), 256–259.
80. Štrukelj, B., & Kos, J. (2007). Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. *Slovensko farmacevtsko društvo*, 14 -24.
81. Tajnikar, M., Dosenovic Bonca, P., Cok, M., Domadenik, P., Korze, B., Sambt, J., Skela-Savic, B., Damijan, J., Lavrac, I., Vehovec, M., & Tajnikar, M. (2016). Prenova gospodarskih vidikov slovenskega zdravstva. *Ekonomska fakulteta*.
82. The Antibody Society. (2022). Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>
83. Tulchinsky, T. H. (2018). Bismarck and the Long Road to Universal Health Coverage. *Case Studies in Public Health*, 131–179.
84. Vadas, A. (2018). Making Pharma Step Up Its Diagnostics Game in Immuno-Oncology. *L.E.K.*, 20(28), 1–9.
85. Vincent, G. (2022). Why monoclonal antibodies are expensive and hard to make in the fight against COVID-19. *Knoxville News Sentinel*. Pridobljeno 1.maja 2022 iz: <https://www.knoxnews.com/story/news/2021/10/04/monoclonal-antibodies-expensive-hard-manufacture-covid-coronavirus/5887418001/>

86. Vogler, S., Paris, V., & Panteli, D. (2018). Ensuring access to medicines: How to redesign pricing, reimbursement and procurement?. *European Observatory on Health Systems and Policies*.
87. Vogler, S., Schneider, P., Zuba, M., Busse, R., & Panteli, D. (2021). Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-16.
88. Vogler, S., Vitry, A., & Babar, Z.-U.-D. (2016). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: A cross-country price comparison study. *Lancet Oncology*, 17(1), 39–47.
89. World Health Organization. (2018). Pricing of cancer medicines and its impacts. Pridobljeno 21. januarja 2022 iz: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf>
90. World Health Organization. (brez datuma a). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. Pridobljeno 15. maja 2022 iz: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
91. World Health Organization. (brez datuma b). Defined Daily Dose (DDD). Pridobljeno 9. maja 2022 iz: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
92. Wouters, O. J., & Kanavos, P. G. (2017). A comparison of generic drug prices in seven European countries: A methodological analysis. *BMC Health Services Research*, 17(242).
93. Yang, J., Yu, S., Yang, Z., Yan, Y., Chen, Y., Zeng, H., Ma, F., Shi, Y., Shi, Y., Zhang, Z., & Sun, F. (2019). Efficacy and Safety of Anti-cancer Biosimilars Compared to Reference Biologics in Oncology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioDrugs*, 33(4), 357–371.
94. Yazdany, J. (2020). Failure to Launch: Biosimilar Sales Continue to Fall Flat in the United States. *Arthritis & rheumatology*, 72(6), 870–873.
95. Zadnik, V., Žagar, T., & Lokar, K. (2019). Osnovni podatki o raku v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 5. maja 2022 iz: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/Rak\\_v\\_Sloveniji\\_2019.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/Rak_v_Sloveniji_2019.pdf)
96. ZZS (brez datuma). Razvrščanje zdravil na listo. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: [https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila\\_in\\_zivila\\_za\\_osebne\\_zdravstvene\\_namene/razvrscanje\\_zdravil\\_in\\_zivil\\_na\\_listo/razvrscanje\\_zdravil\\_na\\_listo!/ut/p/z1/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N\\_Q08\\_S1CzA0cA90CggzNXIwNDM30C7IdFQG3UxjA/](https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/razvrscanje_zdravil_in_zivil_na_listo/razvrscanje_zdravil_na_listo!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08_S1CzA0cA90CggzNXIwNDM30C7IdFQG3UxjA/)
97. ZZS. (2013). Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Pridobljeno 2. maja 2022 iz: <https://www.zzs.si/?id=126&detail=203748C4EDFCE033C1257B2D004706A2>
98. ZZS. (2022a). Letno poročilo ZZS 2021. Pridobljeno 21. januarja 2022 iz: [https://api.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/0/12ed7829b4be74dcc12587f80044eabd/\\$FILE/Letno%20poro%C4%8Dilo%202021\\_23.%20marec%202022.pdf](https://api.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/0/12ed7829b4be74dcc12587f80044eabd/$FILE/Letno%20poro%C4%8Dilo%202021_23.%20marec%202022.pdf)
99. ZZS. (2022b). Podatki o porabi zdravil. Pridobljeno 27. aprila 2022 iz: [https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila\\_in\\_zivila\\_za\\_osebne\\_zdravstvene](https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene)

ne\_namene/podatki\_o\_porabi\_zdravil!/ut/p/z1/04\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8z  
iTQxdPd2N\_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/