

UNIVERZA V LJUBLJANI
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**SODOBNI PRISTOPI ZA ZAGOTAVLJANJE DOSTOPNOSTI DO
GENSKIH TERAPIJ V JAVNIH ZDRAVSTVENIH SISTEMIH**

Ljubljana, oktober 2022

SEBASTJAN KRALJ

IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisani Sebastjan Kralj, študent Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtor predloženega dela z naslovom Sodobni pristopi za zagotavljanje dostopnosti do genskih terapij v javnih zdravstvenih sistemih, pripravljenega v sodelovanju s svetovalko izr. prof. dr. Petro Došenović Bončo

IZJAVLJAM

1. da sem predloženo delo pripravil 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 poskrbel, 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 plagiatorstvo – 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 plagiatorstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom;
6. da sem pridobil vsa potrebna dovoljenja za uporabo podatkov in avtorskih del v predloženem delu in jih v njem jasno označil;
7. da sem pri pripravi predloženega dela ravnal v skladu z etičnimi načeli in, kjer je to potrebno, za raziskavo pridobil 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: _____

KAZALO

UVOD	1
1 IZZIVI ZAGOTAVLJANJA DOSTOPNOSTI INOVATIVNIH ZDRAVIL NA PODLAGI KLASIČNIH PRISTOPOV K NJIHOVEM FINANCIRANJU.....	3
1.1 Življenjski cikel originatorskih zdravil.....	3
1.1.1 Originatorska in generična zdravila.....	3
1.1.2 Življenjski cikel originatorskih zdravil	4
1.1.3 Patentna zaščita v farmacevtski industriji	5
1.2 Postopek registracije, financiranje in oblikovanje cen zdravil v Sloveniji.....	7
1.2.1 Pridobitev dovoljenja za promet.....	8
1.2.2 Način financiranja.....	9
1.2.3 Razvrščanje zdravil na listo zdravil glede na način financiranja.....	10
1.2.4 Dogovori o ceni zdravil	11
2 SODOBNI PRISTOPI ZAGOTAVLJANJA DOSTOPNOSTI ZDRAVIL S POUDARKOM NA GENSKIH TERAPIJAH	13
2.1 Izzivi prilagoditve klasičnega pristopa financiranja zdravil za financiranje genskih terapij.....	13
2.1.1 Biološko ozadje in potencial genskih terapij.....	17
2.1.2 Pravna ureditev genskih terapij	18
2.1.3 Globalni vpliv in kratkoročna prihodnost genskih terapij	19
2.2 Sodobni pristopi financiranja genskih terapij	20
3 ZASNOVA SIMULACIJSKIH MODELOV FINANCIRANJA GENSKIH TERAPIJ	23
3.1 Osnovni vhodni podatki za simulacijske modele financiranja genskih terapij	24
3.1.1 Izbor genske terapije.....	24
3.1.2 Izbor časovnega obdobja	25
3.1.3 Ocena števila zdravljenih pacientov	25
3.1.4 Ocena cene genske terapije v Sloveniji	27
3.1.5 Ocena celotnega proračuna za genske terapije v Sloveniji.....	27
3.1.6 Pridobitev kliničnih podatkov o uspešnosti terapije in izbor kliničnih meril	27
3.2 Kazalniki za primerjavo in presojo simuliranih modelov financiranja genskih terapij.....	29

4 IZBOR IN ANALIZA IZBRANIH PRISTOPOV FINANCIRANJA GENSKIH TERAPIJ S SIMULACIJSKIMI MODELI	31
4.1 Pristopi financiranja s fiksno ceno.....	31
4.1.1 Enkratno plačilo	31
4.1.2 Plačilo anuitete	32
4.2 Pristopi financiranja s popustom vezanim na izpolnjevanje kliničnih meril	34
4.2.1 Anuiteta vezana na doseganje kliničnih meril.....	34
4.2.2 Plačilo ob doseganju kliničnih meril.....	35
4.2.3 Popust ob neizpolnitvi kliničnih meril	36
4.2.4 Verjetnostna analiza celotnih stroškov.....	37
4.3 Medsebojna primerjava pristopov financiranja.....	39
4.4 Prenos ugotovitev v prakso.....	44
SKLEP.....	44
LITERATURA IN VIRI.....	46

KAZALO TABEL

Tabela 1: Alternativni pristopi plačila terapij Kymriah® in Yescarta® v izbranih državah	22
Tabela 2: Klinična merila in zastavljeni cilji	29
Tabela 3: Opis izbranih simulacijskih modelov	31

KAZALO SLIK

Slika 1: Časovnica razvoja originatorskega zdravila in spreminjanje števila kandidatnih spojin tekom razvoja	3
Slika 2: Krivulja življenjskega cikla zdravil	5
Slika 3: Medsebojna povezanost glavnih akterjev na trgu z vidika produkta, trženja, regulacije in povračila	8
Slika 4: Postopki, potrebni za vstop na slovenski trg za gensko terapijo, razvrščeno na listo	14
Slika 5: Vzročnost protein-dnk-simptomi bolezni za genske okvare.....	17
Slika 6: Pristopi financiranja zdravil.....	20
Slika 7: Izsek simulacijskega modela za določanje števila pacientov. Variabilne parametre (zelena) vtičnik Crystal ball spreminja glede na izbrano porazdelitev. Parametri, ki jih simuliramo (turkizna) so pod vplivom fiksnih in variabilnih parametrov	26

Slika 8: Projekcija verjetnosti in frekvence št. bolnikov v petih letih, pridobljena z 10.000 koraki simulacije Monte Carlo	26
Slika 9: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let pod pogojem financiranja z enkratnim plačilom	32
Slika 10: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja z anuiteto.....	33
Slika 11: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja z anuiteto vezano na izpolnitev kliničnih meril	35
Slika 12: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja s plačilom ob doseganju kliničnih meril.....	36
Slika 13: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem popust ob neizpolnitvi kliničnih meril.....	37
Slika 14: Primer delovne sheme simulacij Monte Carlo z Oracle ® Crystal Ball v Microsoft Excel za pristop financiranja z anuitetami vezanimi na doseganje kliničnih meril.....	38
Slika 15: Simulacije Monte Carlo (10.000 korakov) velikosti celotnih stroškov ob različnih pogojih financiranja s popustom	39
Slika 16: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji ob različnih pogojih financiranja.....	40
Slika 17: Skupni stroški financiranja terapije Zolgensma® pod različnimi pogoji financiranja; (A) časovno obdobje pet let z iztekom anuitet, (B) časovno obdobje pet let.	41
Slika 18: Maksimalno število pacientov terapije Zolgensma®, ki jih lahko financira posamezen sodobni pristop zagotavljanja dostopnosti v prvem letu.....	42
Slika 19: Kazalnik razmerja cene genske terapije z obstoječim zdravilom (Zolgensma®/ Spinraza®) ob različnih pogojih financiranja	43

SEZNAM KRATIC

angl. – angleško

ital. – italijansko

AIFA – (ital. Agenzia Italiana del Farmaco) Italijanska zdravstvena agencija za zdravila

DNK – deoksiribonukleinska kislina

EMA – (angl. European Medicines Agency); Evropska agencija za zdravila

EU – Evropska unija

FDA – (angl. Food and Drug Administration); Uprava za hrano in zdravila

HCV – hepatitis C virus

IVDC – izredne višje dovoljene cene zdravil

JAZMP – Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

MZZ – medsebojno zamenljiva zdravila

NDC – najvišje dovoljene cene

NICE – (angl. National Institute for Health and Care Excellence) Nacionalni inštitut za zdravje in odličnost v negi

NPV – najvišje priznane vrednosti
PEC – proizvajalčev element cene
PDCZ – Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini
PMOCZ – Pravilnik o merilih za oblikovanje cen zdravil na debelo
PRZL – Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo
QALY – (angl. quality adjusted life year) leto zdravstveno kakovostnega življenja
SMA – spinalna mišična atrofija
SURS – Statistični urad Republike Slovenije
TSZ – terapevtske skupine zdravil
ZDA – Združene države Amerike
ZIL-1 – Zakon o industrijski lastnini
ZZdr-1 – Zakon od zdravilih 1
ZZdr-2 – Zakon od zdravilih 2
ZNZ – uredba o zdravilih za napredno zdravljenje
ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

UVOD

Genske terapije imajo kljub svoji koristi za paciente z genskimi okvarami po vsem svetu ogromno težav z obstojem na trgu. Uveljavljena pot za pridobitev povračila iz javnih ali zasebnih virov in potencialen prihod velikega števila genskih terapij na trg v prihodnosti kažeta na ozka grla pri zagotavljanju dostopnosti genskih terapij, saj se plačniki spopadajo s pomisleki glede cenovne dostopnosti v okviru trenutno uveljavljenih zdravstvenih sistemov (Dabbous in drugi, 2022). S podobnimi izzivi kot večina drugih držav se srečuje tudi Slovenija. Izvor izzivov za vstop genskih terapij na slovenski trg lahko delimo na lastnosti, ki so inherentne in unikatne genskim terapijam, ter lastnosti, povezane s trenutno uveljavljenim postopkom njihove odobritve (Jørgensen, Hanna & Kefalas, 2020). Lastnosti inherentne genskim terapijam so enkratna aplikacija zdravila (doživljenjsko delovanje genske terapije), nizka prevalenca bolezni, za katero je zdravilo razvito (manjša tarčna populacija), nizko število bolnikov v kliničnih študijah, kar onemogoča zanesljivost kratkoročnih in dolgoročnih podatkov o stranskih učinkih, ter patentna zaščita genskih terapij (višja pogajalska moč ponudnikov). Med neustrezne lastnosti postopka odobritve, povezane s trenutno uveljavljenim postopkom odobritve v Sloveniji, spadajo uporaba neustreznih kazalnikov za vključitev teh terapij v javno financiranje (ne upoštevajo dolgoročnosti delovanja genskih terapij), plačevanje zdravil s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZZS) v enkratnem znesku in uporaba terapevtskih skupin zdravil (v nadaljevanju TSZ) pri razvrščanju genskih terapij na seznam oziroma listo kolektivno financiranih zdravil.

Inovativne pristope financiranja, ki na različne načine poskušajo rešiti problem zagotavljanja dostopnosti genskih terapij, v grobem delimo na načine s fiksno ceno in plačevanje s popusti, vezanimi na izpolnitev kliničnih meril. Pod načine fiksne cene spadata financiranje v obliki plačevanje anuitet, ki se uporablja tudi v praksi, in teoretski t. i. plačilni model Netflix, v katerem država plača naročnino za neomejeno količino zdravila. Financiranje s popusti, vezanimi na izpolnitev kliničnih meril, zajema financiranje s plačilom ob izpolnitvi kliničnih meril, plačilo popusta ob neizpolnitvi kliničnih meril in pristop plačevanja anuitet, vezanih na doseganje kliničnih meril (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009; Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (PRZL), Ur. L. RS, št. 35/13).

Osnovni namen magistrskega dela je omogočiti boljše razumevanje vzrokov problematike zagotavljanja dostopnosti in financiranja dragih genskih terapij v slovenskem okolju. Ob vse večji prisotnosti genskih terapij in njihovem potencialu za revolucijo zdravstva je namreč pomembno, da imamo prisotne ustrezne metode za omogočanje dostopa populaciji pacientov, prisotnih v Sloveniji.

Cilj magistrskega dela je s pomočjo temeljite analize strokovne literature preučiti problematiko zagotavljanja dostopnosti do dragih genskih terapij v Sloveniji in s pomočjo simulacijskega modela kvantitativno ovrednotiti različne sodobne načine zagotavljanja

dostopnosti, ter na osnovi tega izbrati najustreznejši pristop financiranja genskih terapij za slovensko okolje.

Magistrsko delo naslavlja tri raziskovalna vprašanja:

1. Kateri sodobni pristopi za zagotavljanje dostopa do genskih terapij so opisani v literaturi oziroma se uporabljajo v praksi?
2. Kaj so prednosti in slabosti posameznih sodobnih pristopov za zagotavljanje dostopa do genskih terapij tako z vidika proizvajalca kot z vidika plačnika?
3. Kateri pristop plačevanja je najustreznejši za uporabo v Sloveniji glede na rezultate simulacijskega modela?

Magistrsko delo sestavljata teoretični in empirični del. Teoretični del sestavljata dve poglavji. Prvo poglavje se nanaša na življenjski cikel zdravil s poudarkom na izvoru izzivov zagotavljanja dostopnosti za originatorska zdravila znotraj obstoječih sistemov financiranja. V drugem delu so predstavljeni sodobni pristopi zagotavljanja dostopnosti in svojevrstne težave genskih terapij, zaradi katerih so taki pristopi financiranja zdravil potrebni. Empirični del predstavlja simulacijski model vstopa genske terapije na slovenski trg ob različnih pogojih financiranja. Model je izdelan s pomočjo javno dostopnih podatkov, pridobljenih iz znanstvenih člankov, in ažurnih informacij, pridobljenih iz objav na uradnih spletnih straneh. Za kvantitativno ovrednotenje uspešnosti modela so uporabljeni kazalniki izbrani na osnovi literature (Jørgensen & Kefalas, 2017). Simulacijski modeli so deterministične narave. Verjetnost modelov z variabilnimi spremenljivkami pa je ovrednotena s pomočjo verjetnostne analize, narejene s pomočjo simulacij Monte Carlo, v programu Microsoft Excel, v katerem so modeli zasnovani.

Omejitve so prisotne v obeh delih magistrskega dela, in sicer tako v teoretičnem pregledu kot v simulacijskem modelu. Omejitve so tudi medsebojno povezane, saj je simulacijski model teoretske narave in temelji na pregledu literature. Pri tem je glavna skrb subjektivna uporaba sekundarnih virov, ki jo bom s skrbno izbiro širokega nabora sekundarnih virov poskušal minimizirati. Pri simulacijskem modelu sta glavni omejitvi ažurnost podatkov, uporabljenih v modelu, in subjektivna izbira pogojev različnih modelov financiranja. Te omejitve bodo minimizirane s skrbno izbrano literaturo, na kateri temeljijo modeli, z izborom obstoječe genske terapije za pridobitev podatkov za simulacijske modele in z verjetnostno analizo pridobljenih determinističnih modelov.

1 IZZIVI ZAGOTAVLJANJA DOSTOPNOSTI INOVATIVNIH ZDRAVIL NA PODLAGI KLASIČNIH PRISTOPOV K NJIHOVEM FINANCIRANJU

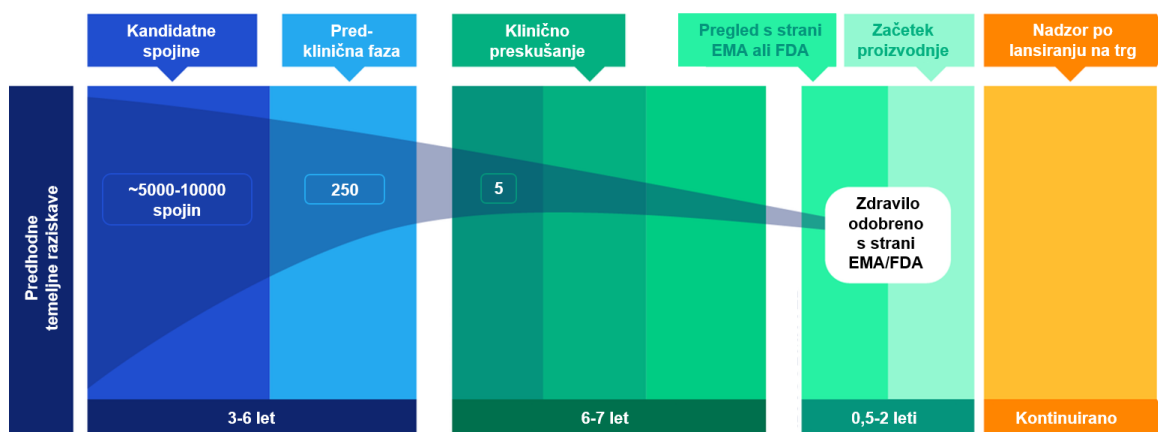
V naslednjem poglavju so predstavljeni klasični pristopi financiranja zdravil, kar predstavlja osnovo za razumevanje problematike financiranja genskih terapij. Sprva je predstavljen življenjski cikel inovativnih ali originatorskih zdravil, kamor spadajo tudi genske terapije. V nadaljevanju sta opisana vloga patentov v življenjskem ciklu originatorskih zdravil in oblikovanju cen, ter njihov vpliv na problematiko dostopnosti. V drugem delu je ovrednoten in opisan trenutni pristop financiranja in vstopa zdravil na slovenski trg, kar zajema vse od pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, določanja cene zdravil, razvrščanja zdravila na listo za povrnitev stroškov do dogovorov o ceni med ZZS in ponudniki zdravil.

1.1 Življenjski cikel originatorskih zdravil

1.1.1 Originatorska in generična zdravila

Zdravila po izvoru delimo na originatorska in generična. Originatorska zdravila so plod dolgotrajnega razvoja s strani farmacevtskih podjetij in vsebujejo nove aktivne učinkovine. Vsa originatorska zdravila morajo na poti od odkritja do trga prek zahtevnih kliničnih študij, ki potekajo v več fazah, med katerimi se število kandidatnih molekul zmanjša od 10.000 potencialnih molekul do končnega zdravila (Slika 1). V povprečju za razvoj, testiranja in ureditev vse potrebne dokumentacije za eno originatorsko zdravilo farmacevtsko podjetje porabi od 10 do 15 let in 985 milijonov dolarjev (Wouters, McKee & Luyten, 2020). Vse genske terapije, ki so trenutno na voljo, so pod patentno zaščito in se štejejo kot originatorska zdravila.

Slika 1: Časovnica razvoja originatorskega zdravila in spreminjanje števila kandidatnih spojin tekom razvoja



Prirejeno po Matthews, Hanison & Nirmalan (2016).

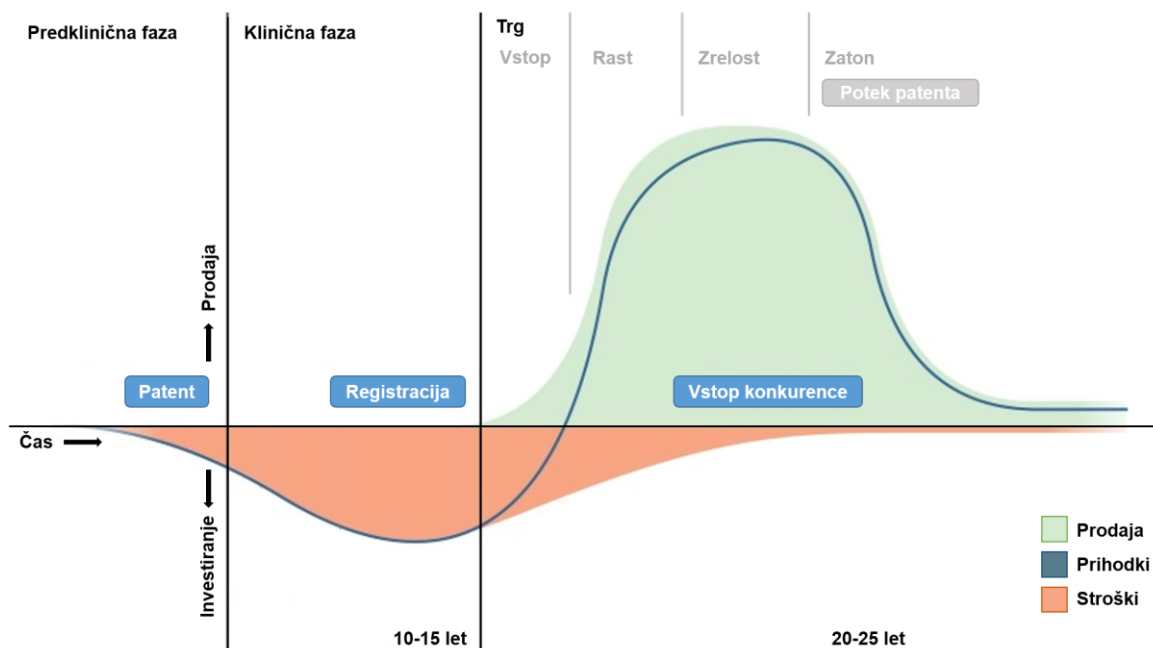
Generična zdravila so zdravila, ki na trg vstopijo po izteku patenta originatorskih zdravil, imajo identično aktivno učinkovino in indikacije kot originatorsko zdravilo, zato zanje ni treba opraviti kliničnih študij pred vstopom na trg, vendar se tržijo pod drugačnim imenom. Ker proizvajalcem generičnih zdravil ni treba dokazovati učinkovitosti in varnosti aktivne učinkovine, so temu primerneje generična zdravila cenovno dostopnejša. Za vstop na trg morajo izkazati zgolj ekvivalentnost oziroma zamenljivost na testih fizikalno-kemijskih lastnosti (Gallelli in drugi, 2013). V zdravstvenem sistemu igrajo pomembno vlogo, saj znižajo ceno originatorskega zdravila po preteku patenta in s tem omogočajo večji dostop do zdravil. Kljub kampanjam za spodbuditev zdravnikov k večjemu predpisovanju generičnih zdravil slednja še danes igrajo premajhno vlogo v zdravstvenem sistemu (Shrank, Cox, Fischer, Mehta & Choudhry, 2009). Predvsem je to posledica odnosa bolnikov do generičnih zdravil, saj rezultati raziskav, do katerih so prišli vedenjski ekonomisti, kažejo na to, da bolnik ob primerjavi protibolečinske tablete s ceno 2,5 \$ in 0,1 \$ oceni dražjo kot učinkovitejšo, kljub temu da gre za identični tableti (Waber, Shiv, Carmon & Ariely, 2008).

1.1.2 Življenjski cikel originatorskih zdravil

Originatorska zdravila imajo življenjski cikel, ki ga delimo na štiri ločene faze (Tamimi & Ellis, 2009). V prvi fazi življenjskega cikla zdravila potekajo večletne klinične študije na kandidatnih molekulah, ki jih v primeru učinkovitosti in varnostni za bolnika odobri nadzorna agencija za uporabo na trgu. V Evropi je za to odgovorna agencija Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines agency, v nadaljevanju EMA), v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA) je to Uprava za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, v nadaljevanju FDA). Ko nadzorna agencija poda odobritev, se zaključi prvi del življenjskega cikla, ki zajema predklinični in klinični del razvoja. Med tem podjetje odda patentne vloge, kar pomeni, da ob uspešno oddani vlogi že teče omejen čas patentne zaščite. Pridobitev patenta za zdravilo omogoča izključno pravico gospodarskega izkoriščanja, ki jo dodeli država. Po lansiranju zdravila na trg vstopi druga faza, faza rasti. Farmacevtsko podjetje širi tržni delež z izpodirvanjem konkurenčnih zdravil na račun večje učinkovitosti novega originatorskega zdravila in s pridobitvijo novih indikacij (bolezenska stanja in okoliščine, ki nakazujejo določene medicinske ukrepe, npr. bolečine v mišicah in sklepih pri prehladu in gripi). V tretji fazi, to je faza zrelosti, podjetje realizira dobiček, saj je do te točke zaradi dolgotrajnih in dragih postopkov kliničnih študij in vlaganj v rast trga imelo zgolj stroške investiranja (Slika 2) (Gronde, Uyl-de Groot & Pieters, 2017). Med vsemi življenjskimi cikli zdravila se izvaja farmakovigilanca, ki je sistem ugotavljanja, zbiranja in vrednotenja neželenih stranskih učinkov z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganj, povezanih z uporabo zdravila (Beninger, 2018). V praksi se to odseva kot stalna revizija varnostnega profila uporabe in ovrednotenje razmerja med tveganjem in koristjo zdravila z na novo zbranimi podatki. V začetni fazi farmakovigilanca novemu zdravilu omogoči lažji vstop na trg, saj ima to v večini primerov boljše razmerje med tveganjem in koristjo. V četrti življenjski fazi, fazi zatona, vstopajo na trg novejša in bolj inovativna zdravila, ki z boljšim razmerjem med tveganjem in koristjo upravičijo višjo ceno. Večje

poseganje po novejših zdravilih in generičnih zdravilih po izteku patenta izrine zdravilo s trga in s tem konča zadnjo, četrto življenjsko fazo. Gre za del procesa selekcije in adaptacije zdravil, ki omogoča dostop do vedno naprednejšega in varnejšega zdravljenja bolnikov (Gronde in drugi, 2017).

Slika 2: Krivulja življenjskega cikla zdravil



Prirjeno po Gronde in drugi (2017).

1.1.3 Patentna zaščita v farmacevtski industriji

Farmacevtsko industrijo pogostokrat napačno označimo kot kompetitivni sektor, na katerem so vzpostavljena pravila svobodnega trga in se cene zdravil tvorijo na osnovi ponudbe in povpraševanja. Resnična slika razmer na trgu je precej drugačna, saj je v številnih državah po svetu (tudi v Sloveniji) močno prisoten vpliv obsega javnega financiranja na kompetitivnost farmacevtskega sektorja. Poleg tega več raziskav kaže na dejstvo, da je preživetje farmacevtskih podjetij na povsem svobodnem trgu zaradi visokih stroškov razvoja in lansiranja novih originatorskih zdravil brez patentne zaščite nemogoče (Berndt, Nass, Kleinrock & Aitken, 2015).

Patent je zakonsko zaščiten in izključna pravica gospodarskega izkoriščanja izuma, ki jo dodeli država. Izumitelj ali lastnik lahko patent izkorišča v omejenem obdobju, največkrat dvajset let od datuma oddaje patentne prijave, pogosto je patentno zaščito mogoče podaljšati za pet let. Patenti so v osnovi ozemeljske narave, kar pomeni, da ima vlagatelj zaščito zgolj za državo, v kateri je patentna prijava oddana. Patentno zaščito v drugih državah je možno pridobiti na različne načine. Najosnovnejša je nacionalna prijava pri tujih uradih, pri čemer vlagatelj za vsako državo, kjer želi zaščito, odda ločeno vlogo. Poenoten postopek

mednarodne prijave, ki je urejen v pogodbi o sodelovanju na področju patentov, omogoča zaščito v več kot 140 državah. Tretja možnost za pridobitev patentnega varstva v tujini je evropski patent, ki velja v vseh državah članicah Evropske patentne konvencije in v državah, ki imajo z Evropsko patentno organizacijo sklenjene sporazume (Zakon o industrijski lastnini (ZIL-1), Ur. l. RS, št. 51/06).

V literaturi korist patentov najpogosteje upravičujeta dve različni teoriji, teorija nagrade (angl. reward theory) in pogodbena teorija (angl. contract theory). Teorija nagrade temelji na predpostavki, da patenti ustvarjajo splošno blaginjo prek spodbujanja inovacij, saj imajo inovatorji vnaprej zagotovilo zaščite za izključno izkoriščanje. Pravica za izključno izkoriščanje se v tem primeru šteje kot nagrada za inovativnost izumitelja. Nezaščitene inovacije na trgu preprosto in pogosto imitira konkurenca, kar negativno vpliva na dobičkonosnost inovacije, s čimer se izgubi privlačnost za nadaljnja vlaganja v raziskave in razvoj. Teorija nagrade tako spodbuja inovativnost prek nudenja zaščite na trgu v obliki patentov. Pogodbena teorija v primerjavi s teorijo nagrade poudarja ne-konkurenčno plat inovacij: namreč izumitelj v patentni prijavi javnosti razkrije podrobnosti uporabljenih tehnoloških inovacij, ki so ključne za uveljavitev patenta. Patent je v tem pogledu pogodba med širšo javnostjo in inovatorjem. Inovator v zameno za razkritje tehnoloških inovacij pridobi začasno ekskluzivno pravico za uporabo patenta, kar omogoča pretok znanja in nadaljnje inovacije na temeljih obstoječega patenta (Denicolò & Franzoni, 2003).

Omejen dostop do izuma, povezan s patentno zaščito, je v primeru patentov v farmacevtski industriji lahko precej kontroverzen, saj pomeni omejen dostop do zdravil, ki so lahko potencialno življenjskega pomena za bolnika. V literaturi so tako prisotna nasprotna mnenja strokovnjakov glede upravičenosti uporabe patentov v farmacevtski industriji. Nasprotniki patentne zaščite v farmacevtski industriji trdijo, da s patentno zaščito kršimo osnovne pravice, kot je pravica do zdravja in dostopa do osnovnih zdravil, ter so mnenja, da bi morala zdravila biti izvzeta iz zaščite z intelektualnimi pravicami (Wirtz in drugi, 2017). Patent namreč omogoči monopol zasebnim podjetjem za izdelke, ki lahko odločajo o življenju in smrti, kadar je dostop do njih omejen. Ker imajo večja farmacevtska podjetja deležnike, ki pričakujejo od vodstva podjetja maksimiziranje dobička, nastopi konflikt interesov med širšo javnostjo in farmacevtskim podjetjem, saj se cene zdravil lahko dvignejo na raven, kjer je dostop omejen (Dukes, 2002; Mintzberg, 2006). Podporniki patentov v farmaciji se opirajo na dejstvo, da farmacevtska podjetja niso nepridobitne organizacije in je njihovo delovanje v smeri interesa deležnikov upravičeno, medtem ko je naloga države regulacija cen zdravil. Podporniki patentov prav tako argumentirajo, da patentno zaščito v farmaciji upravičuje dejstvo, da pomanjkljiva zaščita inovacij zmanjša njihovo dobičkonosnost in pomeni manjše vlaganje v razvoj novih zdravil. Empirični podatki kažejo, da so patenti v podjetjih z lastnim oddelkom za raziskave in razvoj pomembni zgolj v nekaterih panogah, vendar je farmacevtska industrija ena izmed izjem. Vodilni v večjih farmacevtskih podjetjih so v vprašalniku o pomembnosti patentov odgovorili, da bi brez patentne zaščite razvili za 60 odstotkov manj zdravil (Mazzoleni & Nelson, 1998). Patent farmacevtskemu podjetju

omogoči vstop na trg s ceno zdravila, s katero si povrne visoke stroške raziskav, kliničnih študij in odobritve zdravila. Dodana vrednost končnega zdravila se namreč odseva predvsem v procesu zagotavljanja varnosti in učinkovitosti, saj proces produkcije zdravila znaša v povprečju zgolj 3 odstotke končne cene zdravila in je precej preprost (Mintzberg, 2006).

Na ravni zakonodaje v Sloveniji obstajajo tudi varnostni mehanizmi, ki preprečujejo, da bi bil zaradi visokih cen zdravil dostop do njih onemogočen. Gre za t. i. prisilno licenco, ki je del zakona o industrijski lastnini. Omogoča, da se brez soglasja imetnika patenta dovoli izkoriščanje izuma, če je to v javnem interesu, zlasti v zvezi z državno varnostjo, prehrano in zdravstvom (ZIL-1). V praksi se prisilna licenca uporablja izjemno redko, najpogosteje v manj razvitih državah, kjer je težava previsokih cen precej izrazitejša (Jain & Darrow, 2013). V razvitih državah so za cene in ustrezen dostop do zdravil predvsem odgovorni zakonodajalci in zdravstvene zavarovalnice, ki se pogajajo s proizvajalci zdravil.

1.2 Postopek registracije, financiranje in oblikovanje cen zdravil v Sloveniji

Zagotavljanje dostopnosti do zdravila za potrebe magistrskega dela opredelimo kot proces odločanja o tem, katera zdravila bodo na voljo za bolnike in kdaj, po kakšni ceni ter kdo in na kakšen način jih bo financiral. Proces za odločanje o dostopnosti v trenutnem stanju se lahko razdeli na tri postopke: pridobitev dovoljenja za promet, določanje cene zdravila in razvrščanje na liste zdravil glede na način financiranja (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). V Republiki Sloveniji je za regulativno urejanje področja zdravil odgovorno Ministrstvo za zdravje, kar nareka Zakon o zdravilih (Zakon o zdravilih (ZZdr-1), Ur. l. RS, št. 31/06). Ključno vlogo pri izvajanju in nadzoru slovenskega trga zdravil imata ZZZS in Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) (JAZMP, brez datuma).

Zdravilo je v skladu z Zakonom o zdravilih, opredeljeno kot (Zakon o zdravilih (ZZdr-2), Ur. l. RS, št. 17/14):

- (1) Vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh in živalih.
- (2) Za zdravilo se šteje tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza bolezni.

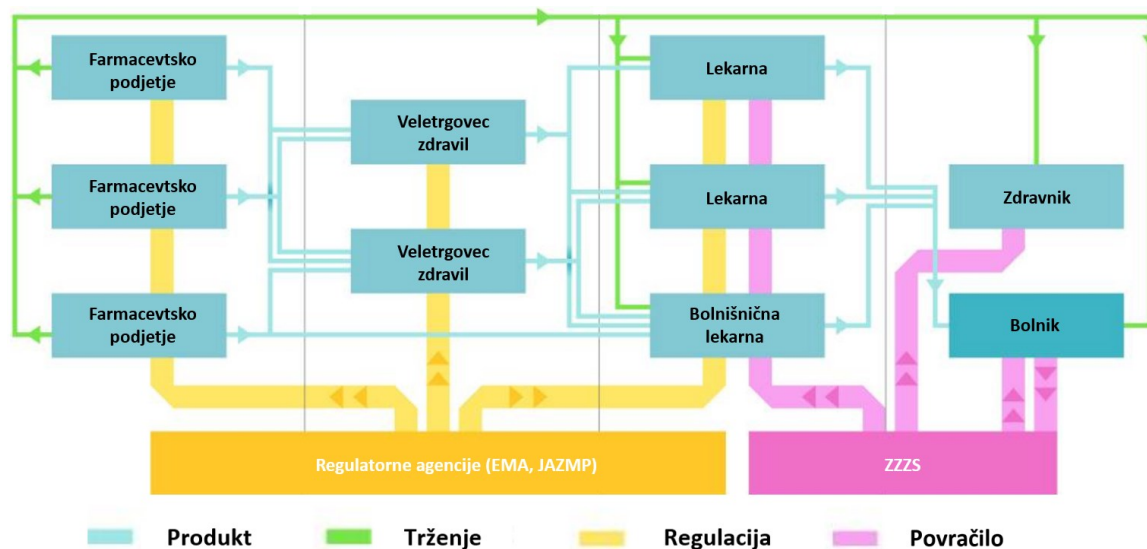
Na trgu zdravil nastopata predvsem dva subjekta, ponudnik in porabnik. Porabnik želi v primeru bolezni hiter in cenovno ugoden dostop do zdravil, medtem ko želi ponudnik (farmacevtsko podjetje ali zastopniki) čim večji dobiček. V Sloveniji je velik delež zdravil financiran iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki ga izvaja ZZZS, zato je na

slovenskem trgu med oba subjekta vključen tudi ZZS kot plačnik storitev (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009).

1.2.1 Pridobitev dovoljenja za promet

Pred vstopom na slovenski trg morajo vsa zdravila pridobiti dovoljenje za promet ali začasno dovoljenje za uvoz, vnos in regulirano ceno. Pred pridobitvijo dovoljenja za promet JAZMP ali EMA preverita, ali zdravilo izkazuje ustrežno kakovost, varnost in učinkovitost (Slika 3). Ocenita tudi razmerje med tveganjem in koristjo, ki mora biti za odobritev pozitivne vrednosti. Katera agencija izda dovoljenje, je odvisno od postopka, po katerem se dovoljenje pridobiva, saj poznamo nacionalni postopek, nacionalni decentralizirani postopek in centralizirani postopek Evropske unije (v nadaljevanju EU). V večini primerov se uporablja centralizirani postopek, ki omogoča pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v celotni EU, drugi postopki se uporabljajo zgolj v primerih, ko se zdravilo ne obravnava po centraliziranem postopku in še nima dovoljenja za promet v EU (Uredba Evropskega parlamenta in Sveta št. 726/2004 Ur. l. EU, št. L 136; JAZMP, brez datuma). JAZMP po prejemu dovoljenja določi tudi mesto in način izdajanja (gre za bolnišnično zdravilo ali za zdravilo, ki se izdaja v lekarnah na recept ali brez recepta). Izjema je začasno dovoljenje za vnos ali uvoz, ki ga zdravilo izda JAZMP. Izda se zdravilo brez dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji, če je to uvrščeno na seznam nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini in v primeru neregistriranega zdravila za potrebe posamičnega zdravljenja (Škerjanec & Primožič, 2015).

Slika 3: Medsebojna povezanost glavnih akterjev na trgu z vidika produkta, trženja, regulacije in povračila



Prirejeno po Računsko sodišče Republike Slovenije (2009).

1.2.2 Način financiranja

Po pridobitvi dovoljenja za promet in pred vstopom na trg mora zdravilo, ki se bo financiralo iz javnih sredstev, vložiti na JAZMP vlogo za določitev najvišje dovoljene cene zdravila. Iz javnih sredstev se v celoti financirajo vsa bolnišnična zdravila in zdravila, izdana v zdravstvenih domovih. Zdravila, izdana na zeleni recept, se financirajo v celoti ali delno, odvisno od njihove razvrstitve na listi zdravil, medtem ko se zdravila, izdana na beli recept ali brez recepta, financirajo samoplačniško (ZZdr-1).

Slovenska cenovna politika najvišje cene zdravil določa z referenčnimi cenami. Obstajata dve vrsti referenčnih cen: eksterne cene z najvišjo dovoljeno ceno in interne z najvišjo priznano vrednostjo (Kajdiž & Bojnec, 2010). Proizvajalčev element cene (v nadaljevanju PEC) se določa iz objavljenih primerjalnih cen zdravil, ki so financirana iz javnih sredstev primerjalnih držav (eksterne referenčne cene). V primeru Slovenije so referenčne države Nemčija, Francija in Avstrija. Za originatorska zdravila je vrednost PEC lahko največ 100 odstotkov primerjalne cene, ki je najnižja cena enakega originatorskega zdravila v kateri od primerjalnih držav. Za generično zdravilo je vrednost PEC lahko največ do 72 odstotkov povprečja najvišjih in najnižjih cen ekvivalentnih generičnih zdravil primerjalnih držav (ZZdr-2). Najvišje dovoljene cene (v nadaljevanju NDC) so sestavljene iz vrednosti PEC in deleža za veletrgovine. Vse izračunane NDC morajo biti določene v skladu z izračunom cene zdravila na debelo po pravilniku o določanju cen. NDC se revizirajo dvakrat letno (aprila in oktobra), tudi za zdravila, za katera v vlogah niso bile sporočene spremembe cene. NDC se ustrezno prilagodi za zdravila, kjer je prišlo do sprememb cene v referenčnih državah ali do spremembe referenčnih trgov (Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (PDCZ), Ur. l. RS, št. 32/15, 15/16, 19/18, 11/19, 26/20, 51/21 in 52/21).

Poznamo tudi izredne višje dovoljene cene zdravil (v nadaljevanju IVDC), ki se določijo zdravilom z dovoljenjem za promet v Sloveniji, ko jim NDC ne omogoča obstoja zaradi majhne velikosti in drugih lastnosti slovenskega trga. Gre za mehanizem, ki omogoča dostopnost do približno 10 odstotkov zdravil in ima poseben postopek za določanje cene, pri čemer se upošteva razpon cen EU. Pri določanju se upoštevajo tudi ugotovljena dodana vrednost zdravila, javni interes, ocena tveganja zaradi potencialnega odhoda in velikost tarčne populacije. Zdravilu lahko IVDC določi za največ eno leto stalna komisija JAZMP za določanje izrednih višjih dovoljenih cen, medtem ko je treba za podaljšanje vložiti novo vlogo (JAZMP, brez datuma). JAZMP enkrat mesečno objavi NDC in IVDC na svoji spletni strani (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009; PDCZ).

Poleg eksternih cen, ki jih določa JAZMP ter jih narekujejo ZZdr-1 in PDCZ, poznamo tudi interne referenčne cene, ki so ukrep plačnika. V primeru Slovenije je to ZZZS. Pravna podlaga za interne referenčne cene sta Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju ter PRZL (Zakon o zdravstvenem varstvu (ZZVZZ), Ur. l. RS, št. 72/06). V Sloveniji z izrazom interne referenčne cene imenujemo najvišje priznane vrednosti (v nadaljevanju NPV), ki so bile sprva uvedene zgolj na ravni učinkovin za medsebojno

zamenljiva zdravila (v nadaljevanju MZZ). Razlike v cenah med MZZ so posledica cenovne politike različnih proizvajalcev, medtem ko so zdravila glede varnosti, kakovosti in učinkovitosti povsem zamenljiva (ZZZS, brez datuma a). NPV zdravila krije zdravstveno zavarovanje (obvezno in dopolnilno), če zdravilo presega vrednost NPV, zavarovanec doplača do polne cene zdravila. Sistem NPV za MZZ je bil uveden leta 2003, kasneje, leta 2013, so priključili še skupine TSZ. Slednje vsebujejo zdravila z različnimi učinkovinami, ki imajo isto terapevtsko indikacijo. TSZ se določa na osnovi mnenja strokovne komisije za razvrščanje zdravil na listo in na lastno pobudo ZZZS. Najvišja priznana vrednost je cenovni standard, ki ga ZZZS določi za posamezno zdravilo v skupini medsebojno zamenljivih zdravil in v terapevtski skupini zdravil. Sistem določanja NPV in MZZ je zaslužen za zmanjšanje izdatkov v zdravstvu brez izgube kakovosti zdravljenja ali poslabšanja dostopnosti do zdravil in spodbuja vstop novih učinkovitejših zdravil na trg (Kajdiž & Bojnec, 2010).

1.2.3 Razvrščanje zdravil na listo zdravil glede na način financiranja

Zdravila z oblikovano ceno v skladu z vsemi zakoni in ustreznimi dovoljenji za promet lahko kandidirajo za vstop na listo zdravil. Primarni namen razvrščanja zdravil na listo je zagotavljanje dostopa do zdravil prek javnega financiranja, posredno ima velik pomen pri uravnavanju cen zdravil. Lista je seznam zdravil, ki so v različni meri financirana iz sredstev osnovnega zdravstvenega zavarovanja, sredstev dopolnilnega zavarovanja ali samoplačniško (Kajdiž & Bojnec, 2010).

Delež sofinanciranja je odvisen od liste, na katero je zdravilo razvrščeno. Zdravila, ki se predpisujejo na recept, ZZZS razvršča na pozitivno ali na vmesno listo. Na seznam B se razvrščajo bolnišnična zdravila, če njihova cena v priporočenem odmerku presega vrednost 5.000 EUR na osebo v enem letu. Zdravila s seznama B se financirajo v sklopu mesečnih zahtevkov bolnišnic (PRZL). Na seznam A se v skladu s Splošnim dogovorom razvrščajo ampulirana in druga zdravila, ki se uporabljajo ambulantno. Nerazvrščena zdravila ostanejo na negativni listi. ZZZS zdravila obravnava na osnovi vlog predlagateljev, pobud zdravstvenih institucij ali na lastno pobudo v skladu s PRZL (PRZL).

V postopku razvrščanja zdravil na listo ZZZS pridobi od Komisije za razvrščanje zdravil strokovno mnenje o upravičenosti za razvrstitev na listo. Komisija je strokovno in neodvisno telo, ki ga sestavljajo strokovnjaki s področja medicine in farmacije, z znanji s področja klinične farmakologije ter drugi strokovnjaki s sistemskimi znanji s področja zdravil. Zdravila so na listo razvrščena po oceni različnih dejavnikov, kot so pomen zdravila z vidika javnega zdravja, ocena etičnih vidikov, podatki in ocene iz referenčnih virov, ocena farmako-ekonomskih podatkov, relativna terapevtska vrednost zdravila itd. (ZZZS, brez datuma b). Zdravila, ki ustrezajo zastavljenim merilom, dosegajo boljše pogoje za sprejem odločitve o razvrstitvi na listo (PRZL). Na listo so sprejeta zdravila, ki imajo naslednje lastnosti, ki se upoštevajo pri razvrščanju na listo: dokazan pozitiven vpliv na končne izide

zdravljenja, pozitiven vpliv na kakovost življenja, zdravilo z novo terapevtsko vrednostjo in zdravilo za zdravljenje oziroma preprečevanje bolezni, stanja ali motnje, za katero doslej ni bilo učinkovitega zdravljenja (PRZL).

Dodaten ukrep za nadzor izdatkov za zdravila iz javnih sredstev predstavljajo omejitve predpisovanja zdravil. Za razvrščeno zdravilo ali skupino zdravil lahko ZZZS določi omejitve predpisovanja, ki se lahko nanaša na populacijsko skupino (npr. otroci, starejši), klinično specialnost (npr. pulmolog) ali indikacijsko področje (npr. astma) (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009).

1.2.4 Dogovori o ceni zdravil

Po dopolnitvi ZZdr-1 v letu 2008 so v Sloveniji možna pogajanja med ZZZS in ponudniki zdravil o končni ceni zdravila, ki je nižja kot dogovorjena NDC (ZZdr-1). To pomeni, da cena, regulirana po modelu eksternih referenčnih cen, ni nujno enaka tržni ceni in zgolj predstavlja najvišjo dovoljeno ceno v prometu z zdravili na debelo. ZZZS se lahko naknadno po že določenih ceni med postopkom razvrščanja na listo pogaja s ponudnikom o ceni zdravila (Pravilnik o merilih za oblikovanje cen zdravil na debelo (PMOCZ), Ur. l. RS, št. 67/2001). Kljub temu da na trgu nastopata kot glavna subjekta ponudnik in uporabnik zdravila, v primeru zdravil pogajanje za ceno poteka na strani ZZZS in ne na strani potrošnika. ZZZS je kot plačnik neposredno vpleten v določanje cene, medtem ko uporabnik ni neposredno vključen v pogajanja o ceni s ponudniki zdravil. Potrošnik je zaradi svoje izključenosti v sistem cenovno neobčutljiv. Predstavniki ZZZS imajo zaradi svojega strokovnega znanja, dostopa do informacij in zunanjih pritiskov za vzdrževanje varčevalnih ukrepov pri izdatkih za zdravila večjo cenovno občutljivost in posledično boljši pogajalski položaj kot uporabniki zdravil (World Health Organization, 2003; PMOCZ). Za zdravila, ki imajo generične zamenjave, ali druga konkurenčna zdravila znotraj TSZ ima ZZZS večjo pogajalsko moč. V primeru pogajanj za ceno pri zdravilu s patentno zaščito in visoko terapevtsko vrednostjo imajo boljši pogajalski položaj ponudniki (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009).

ZZZS in ponudniki se lahko med pogajanjem o nižjih cenah dogovorijo o različnih načinih financiranja zdravila (PRZL):

(1) Dogovorjena cena zdravila

Dogovorjena cena je cena, ki je določena med pogajanjem med ZZZS in ponudnikom ter se nanaša na 97.a člen ZZdr-1. Ta se glasi: »Cene zdravil so lahko tudi nižje od njihovih najvišjih dovoljenih cen na podlagi sklenjenega dogovora med zavodom ali pravnimi in fizičnimi osebami, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, financirano iz javnih sredstev, ter imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, imetniki dovoljenja za promet s paralelno uvoženim zdravilom, imetniki dovoljenja za vnos oziroma uvoz zdravil in veletrgovci.« (ZZdr-1). Cena je določena po pogajanjih in mora biti nižja kot NDC na dan sklepa

dogovora. IVDC niso del dogovorov o nižjih cenah, saj 97.a člen ZZdr-1 navaja, da se prejšnji odstavek ne nanaša na zdravila z določeno IVDC.

(2) Popust ali rabat

Popust na ceno zdravila pomeni, da imetnik dovoljenja zniža ceno zdravila pod pogoji, ki so določeni v dogovoru o ceni zdravila. Rabat pomeni finančni ali količinski popust za zdravilo, ki ga imetnik dovoljenja izvede po določenem obdobju in pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila.

(3) Razmerje cena zdravila – obseg prodaje zdravila,

Dogovor o razmerju cena zdravila – obseg prodaje zdravila pomeni, da se cena zdravila s povečanjem obsega njegove prodaje zniža za delež, ki je določen v dogovoru o ceni zdravila.

(4) Povračilo prekoračenih izdatkov za zdravilo

Dogovor o povračilu prekoračenih izdatkov za zdravilo pomeni, da imetnik dovoljenja po zaključku dogovorjenega obdobja povrne ZZZS dogovorjeno razliko med realiziranim in dogovorjenim zneskom za zdravilo, če je bil slednji presežen.

(5) Delitev tveganja

Dogovor o delitvi tveganja pomeni delitev financiranja zdravila med imetnikom dovoljenja in ZZZS glede na doseganje kliničnih meril, določenih v dogovoru o ceni zdravila.

Naštete oblike dogovorov so mehanizmi za obvladovanje stroškov zdravil, financiranih iz javnih sredstev. Dogovori ponudnikom zdravil omogočijo večji tržni delež na račun nižjih cen zdravil. Dogovorjene cene so širši javnosti skrite zaradi razlogov, povezanih z zagotavljanjem dostopnosti (PRZL). Slovenija je namreč referenčna država za 13 drugih držav, kar pomeni, da bi nižja cena pri nas vplivala na trg referenčnih držav, medtem ko bi ponudniki izgubljati tržni delež (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). V skrajnih primerih lahko ponudniki zdravilo umaknejo s trga, saj je to ekonomsko bolj smotno. Umik z manjšega trga referenčne države ohranja višje prihodke drugod. Ta učinek je posebej izrazit pri originatorskih zdravilih s patentom, kjer nižja cenovna fleksibilnost ne dopušča večjega padca cen. Država, ki ima vzpostavljen sistem dogovorjenih cen zdravil, lahko ključna zdravila ohrani na trgu, saj v primeru izhoda zdravila s trga lahko pride do širitve Seznama nujnih zdravil in uvoza zdravil brez dovoljenja za promet, taki postopki zagotavljanja dostopa pa so precej dražji (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). Dogovorjene cene so kljub temu lahko problematične za nadzorna telesa drugod, saj se z njimi izgubi del transparentnosti. V povprečju ima 54 odstotkov zdravil določeno dogovorjeno ceno, od tega 40 odstotkov vseh generičnih zdravil in 68 odstotkov originatorskih zdravil ter zdravil za bolnišnično uporabo. Pri tem ZZZS v povprečju doseže 25-odstotno znižanje regulirane cene zdravila. Pri originatorskih zdravilih doseže za 37

odstotkov nižje cene in pri generičnih za 19 odstotkov (Zupanek, 2014). Iz teh podatkov lahko sklepamo, da imajo dogovorjene cene v Sloveniji precejšen vpliv na izdatke za zdravila, financirana iz javnih sredstev, kar kaže na pogajalsko moč ZZZS.

2 SODOBNI PRISTOPI ZAGOTAVLJANJA DOSTOPNOSTI ZDRAVIL S Poudarkom NA GENSKIH TERAPIJAH

V tem poglavju so predstavljeni izzivi, s katerimi se spopadajo genske terapije, ko nanje apliciramo klasični pristop financiranja zdravil, ki je prisoten tudi v Sloveniji. Predstavljene so vse ključne lastnosti genskih terapij, potrebne za razumevanje problematike zagotavljanja njihove dostopnosti. Dostopnost genskih terapij je večfaktorski problem, ki zajema postopek financiranja, biološko ozadje genskih terapij in pravno ureditev vezano specifično na genske terapije. Vsak od navedenih problemov je podrobneje razdelan v sledečih podpoglavjih. Sodobni pristopi financiranja predstavljene v zadnjem podpoglavju rešujejo to problematiko in omogočajo večji dostop do terapij.

2.1 Izzivi prilagoditve klasičnega pristopa financiranja zdravil za financiranje genskih terapij

V primeru klasičnih zdravil gre pri zagotavljanju dostopa bolj za vprašanje časovne učinkovitosti postopka odobritve in vzdrževanje reguliranih cen, medtem ko sta pri genskih terapijah ob času pisanja magistrskega dela za slovensko okolje vprašljiva tako izvedljivost postopka za vstop na trg kot obstoj na trgu z obstoječo zakonsko ureditvijo (Slika 4). Izvor izzivov za vstop genskih terapij na slovenski trg lahko delimo na lastnosti, ki so inherentne in unikatne genskim terapijam, ter lastnosti, povezane s trenutno uveljavljenim postopkom odobritve (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009; PRZL):

1. Lastnosti, inherentne genskim terapijam (Dunbar in drugi, 2018):

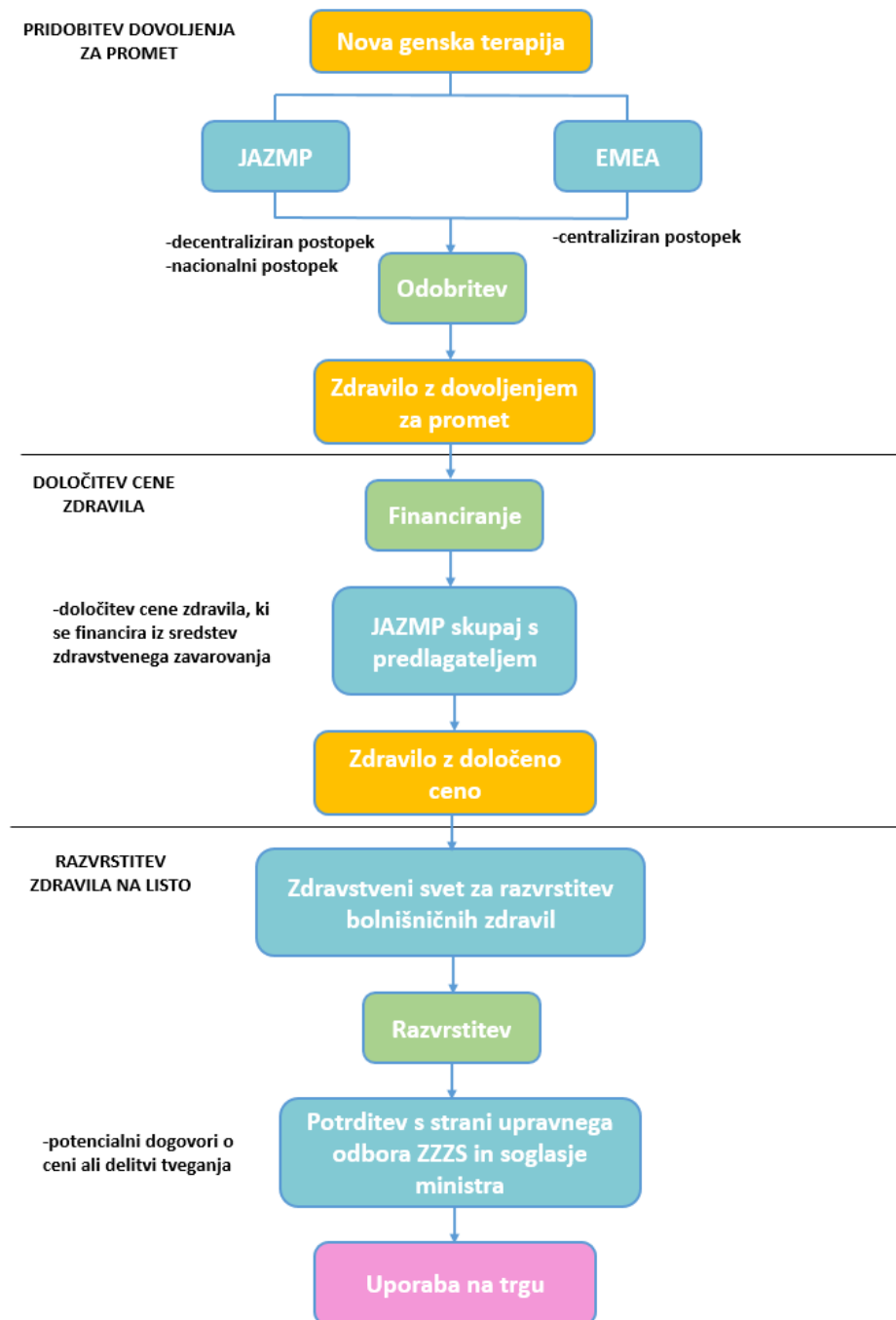
- enkratna aplikacija zdravila (doživljenjsko delovanje genske terapije);
- nizka prevalenca bolezni, za katero je zdravilo razvito (manjša tarčna populacija);
- nizko število bolnikov v kliničnih študijah onemogoča zanesljivost kratkoročnih in dolgoročnih podatkov o stranskih učinkih;
- genske terapije so originatorska zdravila in so pod patentno zaščito (višja pogajalska moč ponudnikov).

2. Lastnosti, povezane s trenutno uveljavljenim postopkom odobritve v Sloveniji (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009; PRZL):

- uporaba kazalnikov za uvrstitev na listo, ki ne upoštevajo dolgoročnosti delovanja genskih terapij;
- Financiranje zdravila s strani ZZZS v enkratnem plačilu;

- uporaba TSZ pri razvrščanju na listo (genska terapija cenovno ne more konkurirati podpornim terapijam);
- zagotavljanje skladnosti s pravno ureditvijo za gensko spremenjene organizme.

Slika 4: Postopki, potrebni za vstop na slovenski trg za gensko terapijo, razvrščeno na listo



Prirejeno po Računsko sodišče Republike Slovenije (2009).

Ob trenutnih cenovnih trendih genskih terapij v Evropi in po svetu je nemogoče, da bi lahko javni zdravstveni proračuni zmogli z obstoječimi pristopi financirati vse novo odobrene genske terapije. Zdravstveni sistemi so tako v kočljivi situaciji, kjer imajo na eni strani

pritisak pacientov s težkimi genetski okvarami in na drugi strani visoke stroške teh terapij (Orkin & Reilly, 2016). Ta dejstva vodijo do vprašanj o dejanski vrednosti z vidika klinične koristi pacientov, upravičenosti visoke cene in vprašanj o načinih zagotavljanja dostopa brez preobremenitve zdravstvenega sistema (Barlow, Yang & Teagarden, 2019; Faulkner, Spinner, Ringo & Carroll, 2019). Večina genskih okvar pri človeku se izraža v težjih oblikah bolezni, za katere so pogosto na voljo zgolj podpirne terapije, ki imajo hujše neželene učinke in ne izboljšajo kakovosti življenja bolnika. Genske terapije imajo potencial preprečevanja ali v nekaterih primerih popolne ozdravitve bolezni in lahko zagotovijo kakovostno življenje bolnika. V veliki večini delujejo po načelu enkratne uporabe, kar pomeni, da pacient prejme zdravljenje le enkrat v življenju in je ob uspešni terapiji nato brez bolezenskih znakov dalj časa, v nekaterih primerih celo do konca življenja. Klasična zdravila za kronična obolenja bolnik prejema od uspešno postavljene diagnoze do konca svojega življenja. Dolgotrajno obdobje prejetja zdravila omogoča farmacevtskemu podjetju, da postavi ceno zdravila, s katero si v daljšem časovnem obdobju povrne stroške in zagotovi dobiček. Biotehnoška ali farmacevtska podjetja, ki na trg lansirajo genske terapije, imajo zaradi enkratne aplikacije zdravila bolniku, le enkrat priložnost povrnitve stroškov. Enkratna aplikacija zdravila, povezana z visokimi razvojnimi in proizvodni stroški genskih terapij, se odraža v visokih cenah, ki v nekaterih primerih presežejo milijon evrov (Darrow, 2019).

Z vidika zagotavljanja dostopa je problematičen tudi postopek kliničnih študij genskih terapij. Zaradi redkosti nekaterih genskih okvar je težko zagotoviti ustrezno število bolnikov, ki sodelujejo pri kliničnih študijah. Majhno število kliničnih kandidatov vpliva na robustnost podatkov kratkoročnih in dolgoročnih vplivov zdravila. Pomanjkanje zaupanja v podatke o kratkoročnih in dolgoročnih vplivih terapije tako močno oteži vrednotenje le-te pri plačnikih v zdravstvenih sistemih. Pri odločitvi za razvrstitev na listo komisija, ki jo določi ZZZS, z analizo stroškov in koristi (angl. cost-utility analysis) ovrednoti terapevtski pomen in relativno terapevtsko vrednost zdravila. Ker znesek apliciranih genskih terapij presega 5.000 EUR sodijo na seznam bolnišničnih zdravil in jih mora v celoti financirati ZZZS. Pogosto se ZZZS naslanja na mnenja sorodnih organizacij, kot sta britanski Nacionalni inštitut za zdravje in odličnost v zdravstveni oskrbi (angl. National Institute for Health and Care Excellence, v nadaljevanju NICE) in nemški Inštitut za Kakovost in učinkovitost v zdravstvenem varstvu (angl. Institute for Quality and Efficiency in Health Care) ter druge relevantne institucije s področja zdravstva. Poleg tujega mnenja ocenijo, ali je farmacevtsko podjetje oziroma zastopnik v svoji zahtevi upravičil zahtevo za vključitev terapije v javno financiranje. Slednji to poskušajo upravičiti prek različnih kazalnikov učinkov, kot je leto zdravstveno kakovostnega življenja (angl. quality adjusted life year, v nadaljevanju QALY), za zdravilo, ki ga želijo uvrstiti na listo. Uporaba takšnih kazalnikov za odločanje je v primeru genskih terapij lahko neustrezna, saj zaradi omenjenega pomanjkanja podatkov o dolgoročnem vplivu genske terapije ne izkažejo ugodnih metrik. Komisije in metrike, ki jih uporabljajo za vrednotenje zdravil, prav tako upoštevajo relativno kratka obdobja za upravičenje, kar pomeni, da genske terapije visoke cene ne upravičijo. Pri večini zdravil, ki so trenutno dostopna na trgu, se učinek pokaže precej hitreje in posledično tudi hitreje

povrnejšo svoj vložek plačniku. Zaradi majhnega števila bolnikov in posebnosti zdravljenja je tudi strošek na bolnika precej večji, saj podjetje z manj pacienti pokrije enake stroške razvoja kot pri zdravilih, namenjenih za širšo javnost (Orkin & Reilly, 2016). Izzivi zagotavljanja dostopnosti do genskih terapij so vidni tudi v praksi. Glybera[®], ki je bila prva odobrena genska terapija, vključena v javno financiranje v Evropi, je sprva pridobila povračilo zgolj v Nemčiji, kasneje pa so jo umaknili s trga (Abou-El-Enein, Elsanhoury & Reinke, 2016).

Pregled in analiza podatkov kliničnih študij za zagotovitev povračila od evropskih zdravstvenih agencij imata za genske terapije enake zahteve kot za majhne molekule ali biološka zdravila, kljub temu da indikacije genskih terapij pogosto pomenijo omejeno število bolnikov v klinični študiji. Problematično je tudi vrednotenje novih zdravil s sorodnimi zdravili znotraj TSZ, saj se pri tem upošteva zgolj strošek zdravil in ne vsi stroški, povezani z zdravljenjem bolnika, ki so pogojeni s tem zdravilom (operacije, fizioterapije, medicinski pripomočki). Terapije himernih antigenskih receptorjev za različne oblike levkemije imajo skupen strošek terapije in dodatne hospitalizacije ocenjen na približno 350.000 € (Jørgensen in drugi, 2020). Trenutno uveljavljen postopek za zdravljenje, transplantacija kostnega mozga, ima oceno celotnih stroškov med 320.000 in 400.000 € (Heine in drugi, 2021; Maziarz in drugi, 2016). V uveljavljenem postopku za vključitev v javno financiranje v Sloveniji se ob oceni dodane vrednosti terapije glede na obstoječo prakso stroški operacije transplantacije ne upoštevajo, kar močno spremeni predstavo o celotni ceni zdravljenja levkemije za zdravstveni proračun, namenjen za zdravila (PRZL). Potrebna sta sprememba vrednotenja genskih terapij za namen razvrstitve na listo in drugačen pristop k povračilu izdatkov, saj se trenutno povračilo zdravil obračuna na vsako prodano enoto, zato se fiksni stroški razvoja ob zdravljenju kronične bolezni razdelijo na posamezno enoto zdravila, ki jo bolnik jemlje več let (PRZL). Delovanje genskih terapij, ki temelji na načelu enkratne uporabe, pomeni, da se fiksni stroški razporedijo zgolj na število bolnikov. Dober primer nepripravljenosti zdravstvenih sistemov za genske terapije so primeri, ko javnost zbira denar za posameznika z gensko okvaro (Christie-Brown, Mitchell & Talbot, 2017).

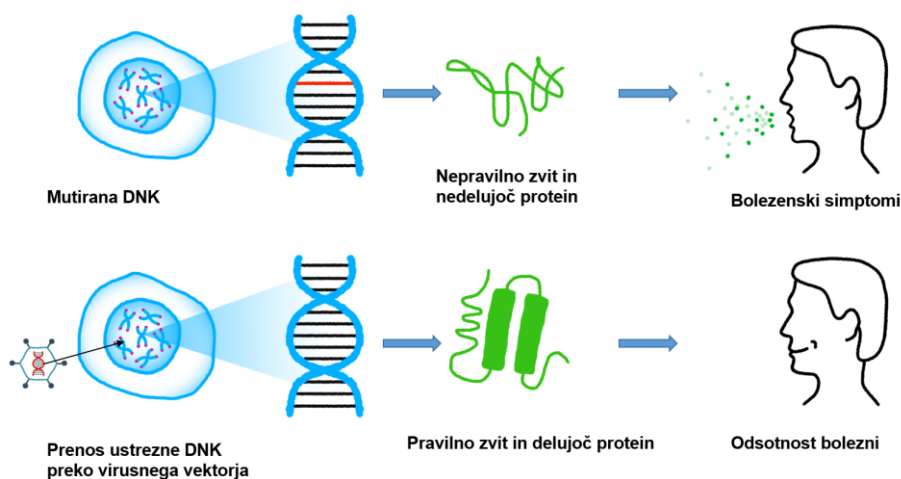
Poleg visokih cen dodatne težave predstavlja tudi velikost slovenskega trga, ki tako v evropskem kot svetovnem merilu spada med manjše. V praksi se to lahko odraža kot pomanjkanje konkurence in motnje oskrbe, saj farmacevtska industrija ni obvezna tržiti zdravila na našem trgu (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). Ob potencialnem lansiranju zdravila na trg, kjer proračun v prvem letu omogoča dostop manjšemu številu bolnikov, se pojavi tudi vprašanje, kateri bolnik dobi zdravilo prvi. Dodatna posebnost in težava genskih terapij v primerjavi s klasičnimi zdravili je prisotnost gensko spremenjenih organizmov v zdravilu, kar zahteva zagotavljanje skladnosti s pravno ureditvijo za gensko spremenjene organizme. Vse izzive zagotavljanja dostopnosti do genskih terapij lahko naslovimo s sodobnimi pristopi za zagotavljanje dostopnosti (Jørgensen & Kefalas, 2017).

2.1.1 Biološko ozadje in potencial genskih terapij

Ameriško združenje zdravnikov opredeli genske terapije kot sodobni pristop za zdravljenje ali preprečevanje bolezenskih stanj s spremembo ekspresije genov posameznika. Gene pri človeku sestavlja deoksiribonukleinska kislina (v nadaljevanju DNK), ki nosi informacije za sintezo proteinov. Ti so ključni za delovanje človeškega telesa. Proteini so »celični stroji«, ki omogočajo vse od gibanja človeškega telesa do katalize kemijskih reakcij. Razvoj in funkcija organizma sta v veliki meri pogojena z geni in njihovim izražanjem. Mutacije, ki so trajne spremembe genskega materiala, vodijo v strukturne spremembe ali v prenehanje sinteze proteina, ki ga zapisuje dotični gen. Ker so proteini in njihovo delovanje ključni za delovanje človeka, se okvare sinteze ali strukture proteinov izrazijo kot bolezenska stanja. Ko je vzrok bolezenskega stanja mutacija gena in posledično okvara proteina, govorimo o genetskih boleznih. Primeri takih bolezni so hemofilija tipa A, Dušenova mišična distrofija, fenilketonurija, sprastocelična anemija, cistična fibroza (Khan & Vihinen, 2007).

Genska terapija popravi, utiša ali zamenja nepravilno delujoče gene z namenom vzpostavitve homeostaze (normalne funkcije telesa) (Slika 5). V večini primerov to dosežemo s prenašalcem oziroma vektorjem, v obliki virusa. Virusi so najmanjši mikroorganizmi (velikosti od 30 do 300 nm), sestavljeni iz genetskega materiala (DNK), ki je ovit z ovojnico iz lipidov in proteinov. So obvezni znotraj celični zajedavci, saj za njihovo razmnoževanje in sintezo lastnih proteinov ter DNK nujno potrebujejo gostitelja (Koren, Avšič-Županc, Drinovec, Marin & Poljak, 2011). Pri genskih terapijah se uporablja modificiran virus, ki ne povzroča bolezni in je oblikovan posebej za dostavljanje genov do tarčnih celic v človeškem telesu. Po vnosu virusa v tkivo prek injiciranja, intravenozne infuzije ali inficiranja tkiva izven telesa v laboratoriju le-ta okuži človeške celice in integrira genetski material, ki ga prenaša. Genetski material, ki ga virus prenese, je ustrezna različica gena, ki je pri bolniku okvarjen. Po izražanju vnesenega gena ima bolnik v sebi delujoč protein in olajšane simptome, ki so povezani z nedelovanjem tega proteina (Scheller & Krebsbach, 2009).

Slika 5: Vzročnost protein-dnk-simptomi bolezni za genske okvare



Vir: lastno delo.

Več kot 4.000 bolezni je povezanih z nepravilno delujočimi geni, kar pomeni, da lahko genska terapija v prihodnosti pomaga ogromnemu številu ljudem (Dunbar in drugi, 2018). Z vidika razvoja novih zdravil gre za zelo privlačno področje, saj ob ustrezni tarči in pristopu delujemo na temeljni vzrok za nastanek hujše bolezni. Za bolezni, kjer znane genetske mutacije vodijo do okvar proteina, genske terapije omogočajo pot do nastanka pravilno delujočega proteina znotraj bolnikovega telesa in popolne odsotnosti bolezni. Na primer, genetske mutacije pri cistični fibrozi povzročijo spremembo izločanja sluzi, kar vodi do kroničnih okužb dihal in nizke pričakovane življenjske dobe. Ravno zaradi resnosti poteka bolezni in obsežnega znanja o nastanku le-te je cistična fibroza primer bolezni, za katero se že dalj časa razvijajo genske terapije. Potencialno zdravilo bi omogočilo izboljšanje kakovosti in trajanja življenja ter izogib z zdravljenjem povezanim stroškom (zdravila, fizioterapija, presaditve pljuč) (Mueller & Flotte, 2008). Z napredkom razumevanja človeškega genoma naraščata tako število potencialnih tarč za genske terapije kot pričakovanje za napredek na področju zdravljenja genetskih bolezni brez ustreznega obstoječega zdravljenja. Dober primer pogleda v prihodnost in potencial genskih terapij je razvoj terapije Milasen. Gre za edinstveno personalizirano terapijo, razvito zgolj za eno osebo. Po obsežnem genetskem testiranju bolnice so odkrili, da je vzrok za nastanek njenih simptomov mutacija posameznega gena. Sledila je adaptacija obstoječega zdravila Spinraza®, ki se uporablja za zdravljenje spinalne mišične atrofije. Čas od ideje do odobritve za uporabo terapije je znašal samo 10 mesecev. Po vnosu novega gena in uspešnem zmanjšanju simptomov bolnice so vpleteni znanstveniki za ta podvig poželi mednarodno priznanje (Kim in drugi, 2019). Za hiter postopek razvoja in odobritve sta bila ključna obstoječe zdravilo Spinraza® in resnost stanja bolnice. Gre za vpogled v zdravstveni sistem prihodnosti, pri čemer bolnik prejme personalizirano terapijo za gensko okvaro. Kljub uspehu terapije Milasen, ki lahko deluje kot model za razvoj personalizirane enkratne terapije, se porajajo vprašanja o regulaciji takšnih terapij pri FDA oziroma agenciji EMA, o njihovem financiranju in dostopnosti do terapije, saj imajo že genske terapije, razvite za več bolnikov, zaradi visokih cen precej težav z uspehom na trgu.

2.1.2 Pravna ureditev genskih terapij

Poleg splošnih zakonov, ki se nanašajo na klasična zdravila, se na genske terapije nanaša še nekaj dodatnih pravnih ureditev. Pravna ureditev, kot celota učinkovitih pravnih pravil in načel, narekuje vedenje in ravnanje akterjev v panogi, na katero se ureditev nanaša. V primeru genskih terapij je bistvenega pomena, saj so bile le-te predmet obširnih razprav o etičnosti njihove uporabe in so še danes v očeh javnosti kontroverzne (Dunbar in drugi, 2018). V preteklosti je pomanjkanje splošne evropske regulatorne pristojnosti na področju zdravil za napredno zdravljenje vodilo v razhod med pristopi posameznih članic, kar je oviralo zagotavljanje dostopnosti zdravil in povzročilo manjšo konkurenčnost EU na tem ključnem področju farmacije (Cohen-Haguenauer in drugi, 2002). Za krepitve konkurenčnosti evropskih podjetij v panogi zdravil za napredno zdravljenje, zagotavljanja dostopnosti evropskega trga in zagotavljanja najvišjih standardov zaščite pacientov je

Evropski parlament in Svet sprejel uredbo o zdravilih za napredno zdravljenje (ZNZ) št. 1394/2007, Ur. l. EU št. L324/121. Sestavni deli regulative so (ZNZ):

- nastanek nove multidisciplinarnе komisije strokovnjakov znotraj agencije EMA, ki ovrednoti izdelke za napredno zdravljenje in sledi znanstvenim napredkom na področju;
- centraliziran postopek za pridobitev dovoljenja za trženje na evropskem trgu;
- prilagoditev tehničnih zahtev lastnostim zdravil za napredno zdravljenje;
- spodbude, namenjene majhnim in srednje velikim podjetjem v panogi.

Genske terapije po Uredbi 1394/2007 EU spadajo pod zdravila za napredno zdravljenje skupaj s somatsko-celičnim zdravljenjem in tkivnim inženirstvom. Gre za skupino zdravil, ki omogočajo inovativno zdravljenje bolezni ali poškodb, ki se po svojih pristopih bistveno razlikujejo od trenutno uveljavljenih terapij (ZNZ). Ker velika večina genskih terapij temelji na genetsko spremenjenih organizmih, je treba tekom razvoja, kliničnih študij in lansiranja na trg zagotoviti skladnost z direktivo o uporabi genetsko spremenjenih mikroorganizmov v zaprtih sistemih 2009/41/ES, Ur. l. EU, št. L 125/75 in direktivo o namernem sproščanju genetsko spremenjenih organizmov v okolje 2001/18/ES, Ur. l. EU, št. L 106. Katera direktiva se upošteva, je odvisno od članice, v kateri se zdravilo razvija oziroma prodaja, a kljub razlikam je namen obeh zaščita okolja in javnega zdravja, zato je pri obeh potrebna pred začetkom razvoja ocena tveganja (Ruiz, 2013). Dodatno breme regulativ za genske terapije se odraža v zahtevnejših kliničnih študijah in posledično višjih cenah genskih terapij.

2.1.3 Globalni vpliv in kratkoročna prihodnost genskih terapij

V letu 2021 je v drugi fazi kliničnih preskušanj 359 različnih genskih terapij. Kljub temu da zgolj 13,8 odstotkov terapij preide iz tretje faze na trg (četrta faza), bodo številne od teh prihodnjih terapij nadomestile ustrezna obstoječa zdravljenja, ki temeljijo na kroničnem obvladovanju simptomov (Wong, Siah & Lo, 2019). Nekatere genske terapije, ki se tržijo že danes, so pokazale korist za paciente po vsem svetu. Vendar uveljavljena pot za pridobitev povračila od zdravstvene zavarovalnice in prihod velikega števila genskih terapij na trg kažeta na ozko grla pri zagotavljanju dostopnosti genskih terapij, saj se plačniki spopadajo s pomisleki glede cenovne dostopnosti v okviru trenutno uveljavljenega zdravstvenega sistema (Dabbous in drugi, 2022). V ZDA so predvsem plačniki s fiksnimi letnimi proračuni, vključno z državnim Medicaid in načrti številnih delodajalcev opozorili, da ne bodo mogli oziroma bodo pripravljene absorbirati dodatne stroške v primeru večje upravičenosti do genskih terapij. Konservativne predpostavke simulacij velikosti prihodnjega trga kažejo, da bomo v časovnem obdobju od januarja 2020 do decembra 2034 z genskimi terapijami zdravili 1,09 milijona bolnikov. Pričakovana največja letna poraba za te terapije naj bi znašala 25,3 milijarde dolarjev, in sicer v letu 2026. Pričakovana skupna poraba od januarja 2020 do decembra 2034 naj bi znašala 306 milijard dolarjev. V povprečju bi se tako od skupnega proračuna za zdravila namenilo 3,5 odstotkov za genske terapije (Wong in drugi, 2021). Ustrezna izbira izvedljivih pristopov financiranja genskih terapij pri plačnikih

zdravstvenega varstva je torej kritičnega pomena za zagotavljanje dostopnosti v kratkoročni prihodnosti.

2.2 Sodobni pristopi financiranja genskih terapij

Ob uvedbi genske terapije na trg le-te čaka več izzivov, dokazati morajo svojo vrednost plačnikom in si s tem zagotoviti povračilo, prav tako zaradi visokih cen zahtevajo previdnost pri uvajanju, saj kratkoročno močno obremenijo zdravstveni proračun. Organi, odgovorni za oceno zdravstvene tehnologije, in organi za razvrščanje na listo javno financiranih zdravil, se tako spopadajo z zahtevno odločitvijo (Jørgensen & Kefalas, 2021).

Inovativne pristope financiranja lahko razdelimo na načine s fiksno ceno in plačevanje s popusti, vezanimi na izpolnitev kliničnih meril (Slika 6). Pod načine fiksne cene spadata financiranje v enkratnem znesku, ki je v veljavi trenutno, plačevanje anuitet in plačilni model letne naročnine. Financiranje s popusti, vezanimi na izpolnitev kliničnih meril, zajema financiranje s plačilom ob izpolnitvi kliničnih meril, plačilo popusta ob neizpolnitvi kliničnih meril ali pristop plačevanja anuitet, vezanih na doseganje kliničnih meril. Genske terapije počasi po dolgotrajni fazi razvoja in premagovanja etičnih ovir pridobivajo odobritev od regulativnih organov, kot je EMA. Vendar zgolj odobritev ne pomeni, da so ti izdelki na voljo pacientom in da jih financirajo evropski zdravstveni sistemi (Touchot & Flume, 2017).

Slika 6: Pristopi financiranja zdravil



Prirjeno po AuWerter, Smith Sternberg & The (2019).

Do danes je pri plačnikih zdravil popust oziroma rabat najbolj uveljavljena praksa za zmanjševanje tveganja in negotovosti pri izidu terapije (Morgan, Thomson, Daw & Friesen, 2013). Z vse večjo prisotnostjo dragih in inovativnih zdravil, ki ob vstopu na trg niso podprti z dolgoročnimi podatki o varnosti in učinkovitosti, se kot vse pomembnejši pristop uveljavlja popust, vezan na izid zdravljenja oziroma izpolnitev kliničnih meril (Jørgensen in drugi, 2020).

Ob času pisanja magistrskega dela je bilo v EU odobrenih sedem genskih terapij, med katerimi so gensko terapijo Glybera®, prvo odobreno gensko terapijo v EU, že umaknili s trga (Senior, 2017). Za umik je bil pglavlatni razlog težavnost dokazovanja učinkovitosti. Z zgolj tremi udeleženci so izvedli 52-tedensko klinično študijo, kar je bilo premalo, da bi lahko dokazali dolgotrajni učinek. Za neuspeh se pogosto navajajo redkost potencialnih kandidatov za izvedbo kliničnih študij, etična vprašanja z aplikacijo placeba in nezmožnost ponovne aplikacije zdravila. Z zelo nizkim številom kandidatov težko dosežemo statistično značilne podatke, ki bi kazali v korist terapije, predvsem pri kompleksnih genskih boleznih. Primer genske terapije Glybera® kaže na pomanjkljivosti, ki so pogosto prisotne ob uvajanju novih tehnologij, kot so genske terapije (Champion, Lewis, Davies & Hughes, 2020). S podobnimi težavami se je srečala tudi genska terapija Imlygic®. Terapija, razvita za zdravljenje melanoma, je sicer pridobila odobritev od FDA in EMA, vendar je NICE terapijo označil za stroškovno neučinkovito, saj naj bi bila negotovost izida preživetja prevelika. Podjetje je bilo prisiljeno predložiti dodatne dokaze in omogočiti plačilno shemo s popustom ob nakupu. Prav tako je bila močno omejena indikacija, saj so terapijo prejeli le pacienti, ki niso bili primerni za primarne terapije za melanom (imunoterapija). Kot pomembno lastnost za boljši položaj pogajanja proizvajalcev pri iskanju povračila iz javnih sredstev se navajajo boljši klinični podatki za postopno dokazovanje učinkovitosti (Touchot & Flume, 2017).

V primeru celičnih terapij Kymriah® in Yescarta® je izpolnitev kliničnih meril igrala pomembno vlogo pri lansiranju na več evropskih trgov (Španija, Nemčija, Francija, Italija) (Jørgensen in drugi, 2020) (Tabela 1). Celične terapije imajo drugačno biološko ozadje kot genske terapije, vendar se spopadajo z zelo podobnimi težavami pri odobritvi in obstoju na trgu. V primeru Kymriah® in Yescarta® je vsaka država uporabila različne metode financiranja, ki so si v osnovi precej podobne. Italijanska zdravstvena agencija za zdravila (ital. Agenzia Italiana del Farmaco, v nadaljevanju AIFA) je pri odobritvi zdravil Kymriah® in Yescarta® prvič prešla iz klasičnega plačevanja na obliko financiranja s popustom, vezanim na izpolnitev kliničnih meril. Natančneje na plačevanje anuitet ob izpolnitvi kliničnih meril. Poleg tega je za zdravilo Yescarta® prvo plačilo storjeno šele 180 dni po aplikaciji zdravila, za zdravilo Kymriah® pa v času prve aplikacije. Plačnik tako za zdravilo Yescarta® ne plača nobenega zneska, če po preteku 180 dni niso dosežena zastavljena klinična merila (Jørgensen in drugi, 2020).

Tabela 1: Alternativni pristopi plačila terapij Kymriah® in Yescarta® v izbranih državah

	Francija	Nemčija	Italija	Španija	Velika Britanija
Pristop financiranja	Kritje z razvojem kliničnih dokazov	Popust ob neizpolnitvi kliničnih meril	Večfazno plačilo, vezano na klinični izid	Večfazno plačilo, vezano na klinični izid	Celotno kritje s spremljanjem kliničnih izidov za nadaljnje financiranje
Ključna klinična merila	Preživetje, remisija, napredovanje bolezni, stranski učinki	Preživetje	/	Popoln odziv na terapijo in preživetje	Preživetje, potreba po presaditvi kostnega mozga ali uporaba imunoglobulinov po aplikaciji terapije
Cena	Kymriah®: 320.000 € Yescarta®: 327.000 €	Kymriah®: 320.000 € Yescarta®: 327.000 €	Kymriah®: 300.000 € Yescarta®: 327.000 €	Kymriah®: 320.000 € Yescarta®: 327.000 €	Kymriah®: 319.000 € Yescarta®: 317.000 €

Prirjeno po Jørgensen in drugi (2020).

Izkušnje v Italiji in Španiji ponujajo verjetno najuporabnejše primere iz prakse, ki kažejo na uporabnost pristopa financiranja, vezanega na klinične izide. V primeru Italije in Španije gre namreč za prvi primer financiranja, ki vključuje postopna plačila na osnovi kliničnih izidov. Izvajanje teh pristopov v praksi kaže, da obstaja pripravljenost proizvajalcev in odločevalcev zdravstvenih zavarovalnic, da pri inovativnih in sodobnih terapijah presežejo bolj tradicionalne oblike povračil plačila (popusti oziroma rabati) in posežejo po metodah, pri katerih so cene odvisne od kliničnih izidov (Jørgensen in drugi, 2020).

Tudi genska terapija Zolgensma® je v Nemčiji za zagotavljanje dostopa pod pristopom financiranja, ki vključuje do 100-odstotni popust, vezan na izpolnitev več kliničnih meril, pomembnih za bolnika. Poleg shem financiranja s popusti so v literaturi prisotni tudi primeri financiranja zdravil v obliki anuitet. V ZDA je za terapijo Zolgensma® ob vstopu na trg Novartis omogočil inovativen pristop financiranja anuitet tekom petih let. Plačane anuitete v tem primeru niso nujno vezane na izpolnitev kliničnih meril (Novartis, 2019).

Dober primer zelo uspešne genske terapije odobrene v Evropi leta 2016 za zdravljenje hude kombinirane imunske pomanjkljivosti zaradi pomanjkanja adenozin deaminaze je Strimevlis®. Terapijo je razvilo podjetje GlaxoSmithKline v sodelovanju z akademskim centrom Ospedale San Raffaele in nepridobitno organizacijo Fondazione Telethon. Za proizvodnjo in aplikacijo zdravila je bila leta 2017 odobrena zgolj ena bolnišnica, zato se pričakuje, da pacienti za prejetje terapije potujejo v Italijo (South, Cox, Meader, Woolcott & Griffin, 2019). AIFA je za zdravilo pripravljena povrniti 594.000 EUR, kar je precej manj, kot stanejo dolgotrajne terapije nadomeščanja encimov. Prav tako je shema financiranja

dopolnjena s povratnim plačilom v primeru neuspeha terapije. Primer terapije Strimevlis® potrjuje, da je z zelo natančnim ciljem pri monogenski motnji, ki je podprta z močnimi podatki in realistično ceno, mogoče dobiti ugodno kritje za gensko terapijo. Ključno dejstvo za uspeh je delovanje terapije, saj so bili vsi zdravljeni bolniki ob klinični kontrolni točki po sedmih letih živi. Gre za velik napredek, saj zdravi bolezen, pri kateri je pričakovano preživetje običajno manjše kot eno leto. Kljub relativno nizkim prihodkom zdravila Strimevlis® zaradi majhne populacije bolnikov predstavlja zdravilo primer dobre prakse, ki ji bodo sledili drugi razvijalci genskih terapij ob iskanju povračila od zdravstvenih zavarovalnic (Jørgensen in drugi, 2020; Papanikolaou & Bosio, 2021).

Poleg opisanih pristopov financiranja, ki so vezani na izpolnjevanje kliničnih meril, se za financiranje dragih, a zelo učinkovitih zdravil uveljavlja plačilo letne naročnine (Matthews, Coleman, Razavi & Izaret, 2022). Gre za pristop s fiksno ceno plačila, ki je uporaben za zdravila ali terapije, ki so visoko učinkovite, vendar drage. V primeru terapije za hepatitis C virus (v nadaljevanju HCV) so bila nova in učinkovita klasična zdravila zaradi visoke cene in omejitev zdravstvenega programa Medicaid dostopna zgolj 15 odstotkov celotne populacije z okužbo HCV. Proizvajalec GileadPharmaceuticals in Zavod za zdravstveno varstvo zvezne države Louisiana sta za povečanje dostopnosti v tej državi, kjer je prevalenca HCV okužb velika in zdravljenost nizka, raziskovala možnost zagotavljanja dostopa v obliki letne naročnine. Gre za fiksen znesek, ki omogoča, da država dobi neomejen dostop do zdravila za HCV. S tem pristopom financiranja, ki so mu mediji nadeli ime »Netflix plačilni model«, bi reševali tudi težavo širjenja okužb, prisotno predvsem zaradi neustreznega zdravljenja velikega deleža pacientov, kar izvira iz pomanjkanja sredstev za zdravljenje z dragimi, vendar učinkovitimi zdravili. Gre za pozitivno povratno zanko, ki bi jo naročniški pristop plačila HCV-zdravil lahko prekinil (Trusheim, Cassidy & Bach, 2018). Podoben koncept bi lahko uporabili ob vstopu nove genske terapije na trg, saj imamo takrat največ pacientov, ki potrebujejo gensko terapijo, hkrati pa obstoječi zdravstveni proračun financira zdravljenje omejenemu številu pacientov. S tem bi reševali težavo etičnega vprašanja prednosti aplikacije genske terapije ob vstopu na trg, saj bi z naročniškim modelom financiranja terapijo ob odobritvi prejeli vsi oboleli pacienti.

3 ZASNOVA SIMULACIJSKIH MODELOV FINANCIRANJA GENSKIH TERAPIJ

Teoretično izhodišče zagotavljanja dostopnosti zdravil in s tem povezani izzivi so predstavljeni v prvem in drugem poglavju magistrskega dela. Predstavljeno teoretično izhodišče temelji na sekundarnih virih ter temeljitem pregledu uveljavljene in aktualne strokovne literature. V teoretičnem delu, ki ga sestavljata dve poglavji, sta za postavitev teoretičnega izhodišča uporabljeni opisna metoda in metoda kompilacije. Navedeno teoretično izhodišče predstavlja temelj za razvoj simulacijskega modela, v katerem opazujem vpliv na zdravstveni proračun in dostopnost ob vstopu genske terapije Zolgensma® na slovenski trg pod pogoji različnih pristopov financiranja. Simulacijski

model je za namen magistrskega dela zasnovan na deterministični način in je zaradi uporabe izključno sekundarnih podatkov teoretske narave. Za izgradnjo komponent simulacijskega modela uporabljamo metodo primerjave in sinteze, s pomočjo katerih pridemo do zaključkov, podprtih s kvantitativnimi podatki. Pri tem je uporabljen induktivni pristop, saj model sestavljajo posamezne komponente, s pomočjo katerih odgovorimo na splošno vprašanje finančnega vpliva in zagotavljanja dostopnosti do genskih terapij. Z verjetnostno analizo storjeno s simulacijami Monte Carlo je ovrednotena zanesljivost deterministične napovedi za pristope financiranja z variabilnimi vhodnimi podatki.

3.1 Osnovni vhodni podatki za simulacijske modele financiranja genskih terapij

Simulacijski model vstopa genske terapije na slovenski trg ob različnih pogojih financiranja je izdelan s pomočjo javno dostopnih podatkov, pridobljenih iz znanstvenih člankov, in ažurnih informacij, pridobljenih iz objav na uradnih spletnih straneh centralne baze zdravil, Statističnega urada Republike Slovenije (v nadaljevanju SURS) in ZZZS. Ažurne informacije so ključnega pomena za natančnost simulacijskega modela, saj so podatki, vključeni v model, podvrženi rednim spremembam. Zbiranje podatkov za simulacijske modele sem razdelili na šest ločenih modulov; (1) izbor genske terapije, (2) izbor časovnega obdobja, (3) ocena števila zdravljenih pacientov, (4) ocena cene genske terapije v Sloveniji ob upoštevanja referenčnih cen in popustov, (5) ocena celotnega proračuna za genske terapije v Sloveniji, (6) izbor kliničnih meril in kliničnih podatkov o uspešnosti terapije. Vsak od modulov nosi pomembno informacijo, pridobljeno iz literature, ki pripomore k natančnosti končnega modela.

3.1.1 Izbor genske terapije

Za čim natančnejši približek situacije, ki bi nastala ob vstopu genske terapije na trg, je smiselno namesto hipotetičnih terapij, ki se pogosto pojavljajo v literaturi, izbrati obstoječo gensko terapijo. S tem si omogočimo uporabo realnih podatkov. Ob začetku pisanja magistrskega dela v Sloveniji ni bila odobrena za uporabo niti ena genska terapija. Med pisanjem se je situacija spremenila, saj so v Sloveniji prvič aplicirali gensko terapijo Zolgensma®. Stroške je v celoti kril ZZZS, saj je bilo zdravilo uvrščeno na bolnišnični seznam zdravil ali listo B (Centralna baza zdravil, brez datuma). Zdravilo se uporablja za zdravljenje spinalne mišične atrofije (v nadaljevanju SMA) tipa I. Ker je zdravilo odobreno v Sloveniji in imamo zanj na voljo veliko kliničnih podatkov iz kliničnih študij, sem za analizo zagotavljanja dostopnosti z različnimi plačilnimi pristopi izbral terapijo Zolgensma® (Centralna baza zdravil, brez datuma). Dodaten razlog za izbiro zdravila Zolgensma® je dejstvo, da je slovenski javnosti širše poznano zaradi dobrodelne akcije, ki je potekala leta 2019. Posledično je bila prav prek tega primera javnost seznanjena s problematiko financiranja dragih genskih terapij (STA, 2019). Za potrebe primerjave genske terapije z uveljavljenimi terapijami sem izbral zdravilo Spinraza®. Gre za prvo zdravilo odobreno za indikacijo SMA. Za razliko od enkratne aplikacije, ki je značilna za terapijo

Zolgensma®, zahteva odmerjanje skozi celotno življenje pacienta. Zaradi te lastnosti je zdravilo Spinraza® ustrezen kandidat za primerjavo klasičnih zdravil z genskimi terapijami.

3.1.2 Izbor časovnega obdobja

Izbor realnega in smiselnega časovnega obdobja predstavlja pomemben korak, saj le to določa tako dolžino anuitet za plačilne modele kot časovno obdobje analize. Kljub temu da genska terapija Zolgensma® po enkratni aplikaciji deluje celotno življenje bolnika, je nerealno pričakovati, da bi se anuitete plačevalo več kot 10 let (Jørgensen & Kefalas, 2017). Farmacevtska podjetja so namreč zavezana maksimizirati dobiček delničarjev, zato je pomembno, da kar najhitreje realizirajo dobiček od prodaje. Za opazovanje in zasnovo simulacijskih modelov je bilo na osnovi literature izbrano časovno obdobje pet let (Jørgensen in drugi, 2020). Izbrano časovno obdobje je relevantno za poslovne prakse, in razporeditev vpliva izrednih dogodkov, kot so nedoseganje kliničnih rezultatov. V Sloveniji, kjer je populacija pacientov z redkimi genskimi okvarami majhna, lahko traja več let preden opazimo primer nedoseganja kliničnih rezultatov, zato je nesmiselno analizirati krajša časovna obdobja, saj ta ne zajamejo celotnega dogajanja.

3.1.3 Ocena števila zdravljenih pacientov

Prevalenca bolezni ima ključno vlogo pri določanju števila pacientov, ki bodo kandidati za prejetje genske terapije. Incidenca SMA, za katero je indicirana genska terapija Zolgensma®, je najpogostejša dedna bolezen, ki povzroča smrt novorojenih otrok. Incidenca bolezni je ocenjena na 8,5–10,3 na 100.000 živorojenih otrok, najpogosteje je navedena številka 1 na 10.000 (Lally in drugi, 2017). SMA tipa I sicer predstavlja hudo obliko genske okvare s smrtnostjo do starosti dveh let, in skoraj 90-odstotno smrtnostjo do prvega leta starosti (Araujo, Araujo & Swoboda, 2009). V času pisanja magistrskega dela je bila na voljo učinkovita podporna terapija Spinraza®, ki podaljša pričakovano življenjsko dobo pacientov. Prisotnost obstoječe podporne terapije, ki podaljša življenjsko dobo pacientov, pomeni, da imamo ob odobritvi terapije več potencialnih prejemnikov terapije, vendar bomo za potrebe magistrskega dela to dejstvo zanemarili. S pomočjo programa Microsoft Excel 2016 in vtičnika Oracle® Crystal ball smo pripravili simulacijo Monte Carlo za verjetnostno analizo števila pacientov SMA za posamezno leto in za obdobje petih let (Slika 7). Simulacije Monte Carlo nam omogočajo, da izbrane parametre modela namesto kot fiksne vrednosti obravnavamo kot variabilne spremenljivke. Variabilne spremenljivke narekuje porazdelitev, ki jo za izbrano spremenljivko sami določimo. Simulacija poteka v več korakih, kjer je variabilnim spremenljivkam naključno dodeljena vrednost znotraj porazdelitve.

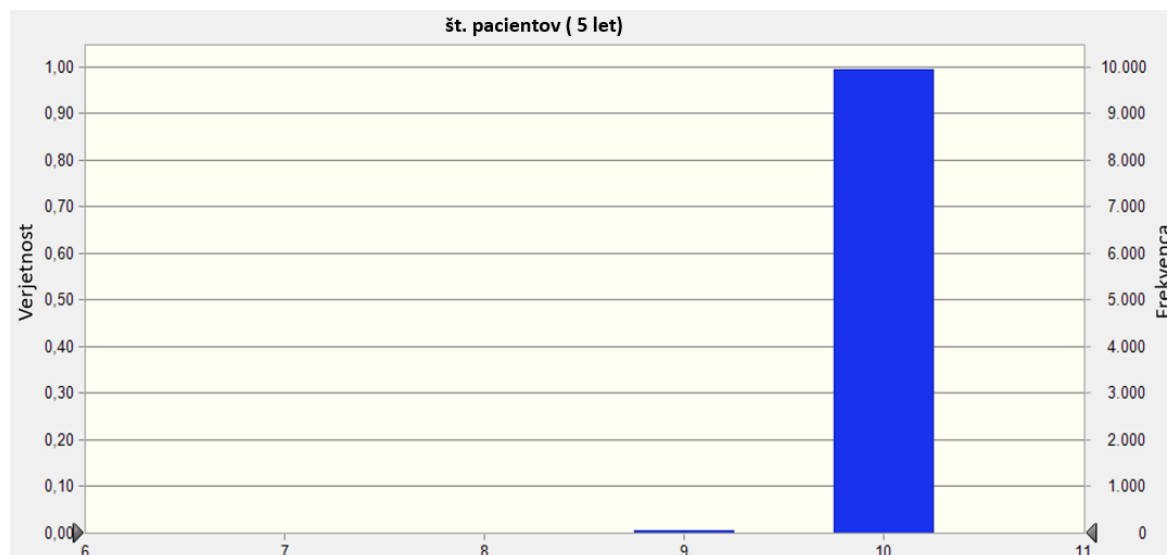
Slika 7: Izsek simulacijskega modela za določanje števila pacientov. Variabilne parametre (zelena) vtičnik Crystal ball spreminja glede na izbrano porazdelitev. Parametri, ki jih simuliramo (turkizna) so pod vplivom fiksnih in variabilnih parametrov

INCIDENCA ZA BOLEZEN		Incidenca								
	0,000101	min	0,000085							
		povp	0,0001							
		max	0,000103							
ŠTEVILO PACIENTOV										
leto	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	
Število rojstev	18297,23	19573,91	20327,07	20544,85	19335					
Število pacientov	1,8423	1,9708	2,0467	2,0686	1,9468	0	0	0	0	Število pacientov v petih letih
Število pacientov (zaokroženo)	2	2	2	2	2					10

Vir: lastno delo.

Za potrebe simulacije smo upoštevali povprečno število rojstev (20.211) zadnjih deset let (2012–2021) in standardno deviacijo rojstev (± 983) (SURs, 2022). Variabilni spremenljivki sta bili število rojstev in prevalenca za bolezen. Za število rojstev smo privzeli normalno porazdelitev in za incidenco trikotno porazdelitev. Minimalno vrednost trikotne porazdelitve incidence je predstavljala verjetnost 0,000085, najpogostejšo 0,0001 in maksimalno 0,000103 (Lally in drugi, 2017). V modelu sem uporabil funkcijo round na številu pacientov, kar nam vrne končno zaokroženo število pacientov, ki je naravno število. V 10.000 korakih simulacije je verjetnost, da imamo v Sloveniji v posameznem letu dva pacienta, 99,93-odstotna, verjetnost, da imamo v petih letih 10 pacientov pa 99,51-odstotna (Slika 8). Za nadaljnje potrebe simulacij sem kot skupno letno število pacientov določili dva pacienta.

Slika 8: Projekcija verjetnosti in frekvence št. bolnikov v petih letih, pridobljena z 10.000 koraki simulacije Monte Carlo



Vir: lastno delo.

3.1.4 Ocena cene genske terapije v Sloveniji

V Sloveniji cenovna politika najvišje cene zdravil določa z referenčnimi cenami. V primeru Slovenije so referenčne države Nemčija, Francija in Avstrija. Za originatorska zdravila, kamor spada Zolgensma®, je vrednost PEC lahko največ 100 odstotkov primerjalne cene, ki je najnižja cena enakega originatorskega zdravila v kateri od primerjalnih držav. Na osnovi referenčnih cen je v Sloveniji v centralni bazi zdravil navedena cena 1.945.000 EUR (Centralna baza zdravil, brez datuma). Pri tem je pomembno upoštevati, da navedena cena ni cena, ki jo ZZZS plača ponudniku, saj so po dopolnitvi ZZdr-1 v Sloveniji možna pogajanja o končni ceni zdravila med ZZZS in ponudniki zdravil. Cena, regulirana po modelu eksternih referenčnih cen, zgolj predstavlja najvišjo dovoljeno ceno v prometu z zdravili na debelo in ni nujno enaka ceni, ki jo plačuje ZZZS (PDCZ). Pri originatorskih zdravilih ZZZS med pogajanjem doseže za 37 odstotkov nižje cene od regulirane cene (Zupanek, 2014). Cena zdravila za slovenski trg ob upoštevanju povprečnega popusta, ki ga ZZZS doseže za originatorska zdravila, znaša 1.225.350 EUR. Ker gre za zelo inovativno zdravilo, kjer je korist za pacienta precejšnja, je pomembno upoštevati močnejšo pogajalsko moč ponudnika, zato je ustrezno predvidevati, da bo realna tržna cena višja. Za namen simulacijskega modela magistrskega dela sem ceno terapije Zolgensma® za slovenski trg postavil na 1.400.000 EUR.

3.1.5 Ocena celotnega proračuna za genske terapije v Sloveniji

Za lažjo oceno vpliva vstopa posamezne genske terapije na slovenski trg je treba oceniti, kakšen delež celotnega proračuna bo namenjen genskim terapijam in kakšen delež tega celotnega proračuna za genske terapije predstavlja terapija Zolgensma®. V strokovni literaturi smo pridobili oceno trendov naraščanja trga genskih terapij v ZDA in jih aplicirali na slovensko okolje. Napovedi za rast trga genskih terapij v ZDA napovedujejo skok odhodkov za genske terapije s 5,15 milijarde USD v letu 2020 na 25,3 milijarde USD v letu 2026 (Wong in drugi, 2021). S pomočjo poslovnega poročila ZZZS smo za preteklih pet let pridobili podatke o odhodkih za zdravila v Sloveniji, izračunali povprečno rast odhodkov preteklih let (približno 7 odstotkov) in to uporabili za napoved prihodnjih odhodkov do leta 2026 (ZZZS, 2022). Ob primerjavi napovedane rasti odhodkov za zdravila za ZDA lahko ocenimo, da bodo do leta 2026 v povprečju 2,6 odstotkov letnih odhodkov za zdravila predstavljali odhodki za genske terapije. Če te številke apliciramo na slovenski zdravstveni sistem, to pomeni, da bo do leta 2026 v povprečju 13.200.000 EUR na leto namenjenih za financiranje genskih terapij, kar predstavlja za potrebe magistrskega dela predpostavljene celotni proračun za genske terapije v Sloveniji.

3.1.6 Pridobitev kliničnih podatkov o uspešnosti terapije in izbor kliničnih meril

Pri izbiri kliničnih meril je za velikost povračil, povezanih z neizpolnjevanjem kliničnih meril, zelo pomembno, katero merilo izberemo. Klinična merila se med seboj močno

razlikujejo, pogosto so najustreznejša merila za določanje uspešnosti določena že med procesom kliničnih študij (Singer, Thode & Hollander, 2000). Z izbranimi merili želijo ponudniki dokazati uspešnost terapije in si zagotoviti povračilo od države. V strokovni literaturi, ki se nanaša na klinične študije s terapijo Zolgensma®, je preživetje posameznika pogosto navedeno kot klinično merilo (Naveed & Calderon, 2021; Strauss in drugi, 2022). Gre za pogosto klinično merilo pri boleznih s pogostim smrtnim izidom (npr. rakava obolenja). V primeru hude genetske okvare, ki se pojavlja pri novorojenčkih, je to klinično merilo za zagotovitev povračila neustrezno, saj je cilj države, da s financiranjem drage terapije omogoči ne le preživetje, temveč tudi funkcionalno življenje pacienta. Klinične študije učinkovitost genske terapije Zolgensma® pogosto navajajo pridobitev in ohranitev motoričnih sposobnosti (samostojno sedenje, samostojna hoja) kot relevantno klinično merilo (Lee in drugi, 2022; Mendell in drugi, 2021).

Za namen magistrskega dela sem uporabil tri ključna klinična merila; preživetje bolnika, samostojno sedenje in neodvisen sedeči položaj (Tabela 2). Opisana klinična merila so uporabljena v študijah genske terapije Zolgensma®, podatke o njihovi pogostosti sem pridobil iz podatkov kliničnih študij (Strauss in drugi, 2022). Pacienti v kliničnih študijah s terapijo Zolgensma® so imeli 100-odstotno preživetje, zato sem za nedoseganje kliničnih meril privzel popolno povračilo stroškov zdravljenja. Namreč v kliničnih študijah zdravila Spinraza® imajo pacienti s SMA tipa I 100-odstotno preživetje, zato je smiselno pričakovati enak izid za Zolgensma®, ki predstavlja sodobnejšo terapijo (Dean in drugi, 2021). 100-odstotno povračilo je predvideno tudi za klinično merilo samostojnega sedenja. Tako pri terapiji Zolgensma® kot Spinraza® 100 odstotkov pacientov doseže to klinično merilo. Klinično merilo neodvisni stoječi položaj doseže 79 odstotkov pacientov, ki prejemajo terapijo Zolgensma®. Podobno vrednost dosežejo tudi pacienti, ki prejemajo zdravilo Spinraza® (Mendell in drugi, 2021; Naveed & Calderon, 2021; Strauss in drugi, 2022). Iz tega je razvidno, da je 21 odstotkov pacientov primernih kandidatov za povrnitev stroškov, saj ne dosegajo zastavljenih kliničnih meril. Delež stroškov, ki se povrne ob neizpolnjevanju kliničnega merila, bo odvisen od cene trenutnega standarda zdravljenja za SMA, zdravila Spinraza®. Za povrnitev ob neizpolnjevanju bomo upoštevali količino stroškov zdravljenja v prvem letu z zdravilom Spinraza®. Namreč ob nedoseganju kliničnih meril z Zolgensma® je bolniku administrirano zdravilo Spinraza®, zato je smiselno, da je ZZZS povrnjenih vsaj 460.000 EUR stroškov, povezanih z aplikacijo zdravila Spinraza® v prvem letu, kar znaša približno 30 odstotkov celotne cene genske terapije Zolgensma v Sloveniji® (Zuluaga-Sanchez in drugi, 2019).

Tabela 2: Klinična merila in zastavljeni cilji

Klinično merilo	Povrnitev stroškov ob nedoseganju kliničnih meril	Rezultati kliničnih študij
Preživetje pacienta	Za nedoseganje kliničnega merila je predvidena popolna (100-odstotna) povrnitev stroškov terapije, saj zdravilo Spinraza® omogoča 100-odstotno preživetje pacientov s SMA.	Vsi pacienti (100 odstotkov) so dosegli to klinično merilo
Samostojno sedenje	Za nedoseganje kliničnega merila je predvidena popolna (100-odstotna) povrnitev stroškov terapije, saj Spinraza® omogoča povrnitev motoričnih funkcij.	Vsi pacienti (100 odstotkov) so dosegli primarni cilj samostojnega sedenja vsaj 30 sekund.
Neodvisen stoječi položaj	Za nedoseganje tega kliničnega merila je predvideno delno povračilo (30 odstotkov), saj je zdravilo podobno učinkovito kot alternativa.	79 odstotkov pacientov je na klinični kontrolni točki po aplikaciji terapije lahko stalo neodvisno.

Prirejeno po Strauss in drugi (2022)

3.2 Kazalniki za primerjavo in presojo simuliranih modelov financiranja genskih terapij

Za presojo simuliranih modelov so potrebni različni kazalniki, ki omogočajo medsebojno primerjavo različnih plačilnih modelov. Kazalnike, uporabljene v magistrskem delu, sem izbral na osnovi literature. Jørgensen in drugi (2020) ter Jørgensen in Kefalas (2017) tako primerjajo plačilna pristopa enkratnega plačila in plačilo anuitete z vidika zagotavljanja dostopa do genskih terapij. Kazalniki, ki jih opazujejo, so letni neto strošek zdravljenja, skupni stroški zdravljenja za obdobje treh let ter maksimalno število pacientov, ki prejmejo terapijo v enem letu. V magistrskem delu sem kazalnik skupnih stroškov razširil in ga izračunal tako za obdobje petih let kot za obdobje do izteka anuitet. S tem realno prikažemo celotne skupne stroške z iztekom anuitet. Namen izbranih kazalnikov je čim podrobneje zajeti dogajanje ob vstopu terapije s finančnega vidika in vidika dostopnosti do terapije. Za primerjavo simulacijskih modelov sem izbral 5 kazalnikov.

$$\text{Neto letni strošek zdravljenja} = \text{št. bolnikov} \times \text{cena zdravljenja bolnika} \quad (1)$$

Neto letni strošek zdravljenja predstavlja celotni znesek za vse paciente, ki ga mora v tistem letu kriti ZZZS. Neto letni strošek zdravljenja, predstavljen v časovni vrsti, omogoča vpogled v dinamiko financiranja tekom časa za posamezni pristop financiranja.

$$\text{Neto strošek zdravljenja (5 let)} = \sum_{t=1}^5 \text{Neto letni stroški zdravljenja} \quad (2)$$

Neto strošek celotnega zdravljenja za obdobje petih let nam omogoča vpogled v razlike celotnega zneska financiranja s strani ZZZS, ki se ustvarijo v kratkoročnem obdobju. Kratkoročno obdobje je pomembno predvsem z vidika projekcij za prihodnost, kot je npr. načrtovanje zdravstvenega proračuna za genske terapije. Časovno obdobje je izbrano na podlagi relevantne literature (Novartis, 2019).

$$\text{Neto strošek zdravljenja (do izteka vseh anuitet)} = \sum_{t=1}^{\text{Izteka vseh anuitet}} \text{Neto letni stroški zdravljenja} \quad (3)$$

Neto strošek celotnega zdravljenja do izteka anuitet nam omogoča vpogled v celotni znesek, ki ga država plača za zdravilo. Predvsem je pomembno za oceno vpliva na ceno pri sodobnih pristopih, ki temeljijo na financiranju s popusti ob nedoseganju kliničnih meril.

$$\text{Maksimalno število pacientov} = \frac{\text{Celotni proračun za genske terapije}}{\text{Povprečni letni strošek zdravljenja}} \quad (4)$$

Kazalnik maksimalnega števila pacientov nam omogoča vpogled v zmožnost posameznega načina financiranja za zagotavljanje dostopnosti do terapije. Gre za pomembno informacijo pri načrtovanju dostopa do genske terapije. Pogosto imamo namreč v prvem letu večje število pacientov, ki uporabljajo trenutno uveljavljene terapije. Ob nezmožnosti za financiranje vseh pacientov v prvem letu se odpre etično vprašanje o tem, kdo bo prvi imel dostop do zdravila. V skrajnih primerih lahko pride celo do »loterije«, ki odloča o tem, kateri pacient bo prejel terapijo (Dyer, 2020). V magistrskem delu sem se osredotočil na analizo maksimalnega števila pacientov v prvem letu. Kazalnik nudi tudi približno informacijo o številu genskih terapij, ki bi jih slovenski proračun lahko omogočil (ob predpostavki podobnih cen genskih terapij).

$$\text{Razmerje cene genske terapije z obstoječim zdravilom} = \frac{\text{Neto letni strošek (genska terapija)}}{\text{Neto letni strošek (obstoječe zdravilo)}} \times 100 \quad (5)$$

Kazalnik razmerja cene genske terapije z obstoječim zdravilom omogoča vpogled v razsežnost vpliva na zdravstveni proračun. V postopku registracije, odobritve in zagotovitve povračila ZZZS upošteva krajše časovno obdobje, med katerim kandidatno zdravilo primerja z zdravili iz TSZ. Slednja so pogosto cenejša, saj niso narejena po načelu enkratnega odmerjanja. Podatek o deležu cene terapije, ki jo zamenjuje, kaže na kratkoročni vpliv na proračun in morebitno odločitev ZZZS za zagotovitev povračila za to terapijo. V magistrskem delu, kot sem že pojasnil, primerjam terapijo Zolgensma® z ustaljeno terapijo Spinraza® v prvem letu vstopa na trg.

4 IZBOR IN ANALIZA IZBRANIH PRISTOPOV FINANCIRANJA GENSKIH TERAPIJ S SIMULACIJSKIMI MODELI

Za namen temeljite proučitve omogočanja dostopnosti do genskih terapij v Sloveniji sem izbral pet različnih plačilnih pristopov z različnimi načrti financiranja, ki so podrobneje opisani v podpoglavjih. Za pristope financiranja s fiksno ceno sem izbral enkratno plačilo in plačilo anuitete. Za pristope financiranja s popustom pa sem izbral anuiteto vezano na izpolnitev kliničnih meril, plačilo ob doseganju kliničnih meril in popust ob neizpolnitvi kliničnih meril (Tabela 3).

Tabela 3: Opis izbranih simulacijskih modelov

	Načrt financiranja
Enkratno plačilo	Enkratno plačilo celotnega zneska terapije za vsakega bolnika
Plačilo anuitete	Plačevanje terapije v obliki anuitete (5 let)
Anuiteta, vezana na doseganje kliničnih meril	Plačevanje terapije v obliki anuitete (3 leta) z izpolnjevanjem kliničnih kontrolnih točk
Plačilo ob doseganju kliničnih meril	Prvo plačilo znaša 50 odstotkov celotne cene terapije, z dvema plačiloma 25 odstotkov na 12 mesecev ob izpolnjevanju kliničnih meril
Popust ob neizpolnitvi kliničnih meril	Plačilo celotnega zneska (100 odstotkov) s kasnejšim delnim povračilom (460.000 €) v višini cene nadomestne terapije Spinraza® ob neizpolnjevanju kliničnih meril.

Vir: lastno delo.

4.1 Pristopi financiranja s fiksno ceno

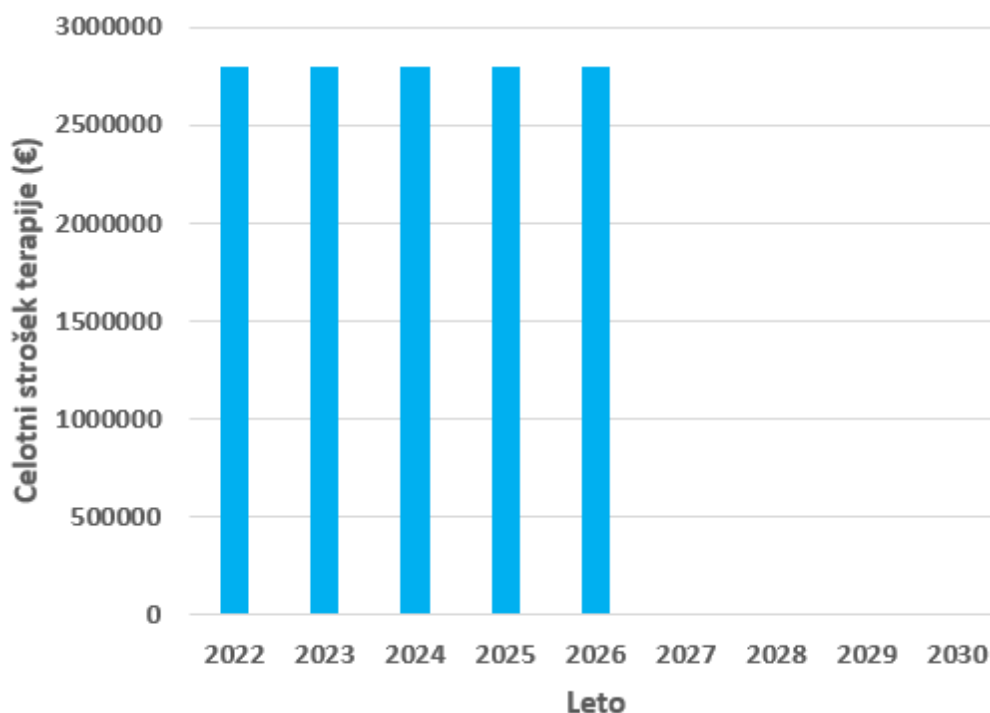
Enkratno plačilo in plačilo anuitete predstavljata izbrana pristopa financiranja s fiksnim plačilom in sta modelirana deterministično, kar pomeni, da so vsi vnosi fiksni in modela nista pod vplivom variabilnih spremenljivk.

4.1.1 Enkratno plačilo

Pristop enkratnega plačila, ki predstavlja trenutno ustaljeni pristop, narekuje plačilo s strani države ob aplikaciji terapije za vsakega pacienta (1.400.000 EUR). Letni strošek financiranja z enkratnim plačilom je tako enak zmnožku števila bolnikov in cene terapije. Za predpostavljena dva bolnika letno to znaša 2.800.000 EUR. Letni strošek se tekom petih letih ne spreminja, in skupno znaša 14.000.000 EUR. Namreč po preteku aktivnega obdobja vstopa pacientov v model (5 let) pri pristopu enkratnega plačila nimamo več stroškov, saj

pristop financiranja nima anuitet (Slika 9). Dostop do terapije ima pri tem pristopu financiranja maksimalno 9 pacientov, saj smo v poglavju 3.1.5 pokazali, da bo do leta 2026 v povprečju lahko na voljo 13.200.000 EUR na leto za financiranje genskih terapij. Cena genske terapije (1.400.000 EUR) ceno obstoječega zdravila presega za 204 odstotke (460.000 EUR).

Slika 9: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let pod pogojem financiranja z enkratnim plačilom



Vir: lastno delo.

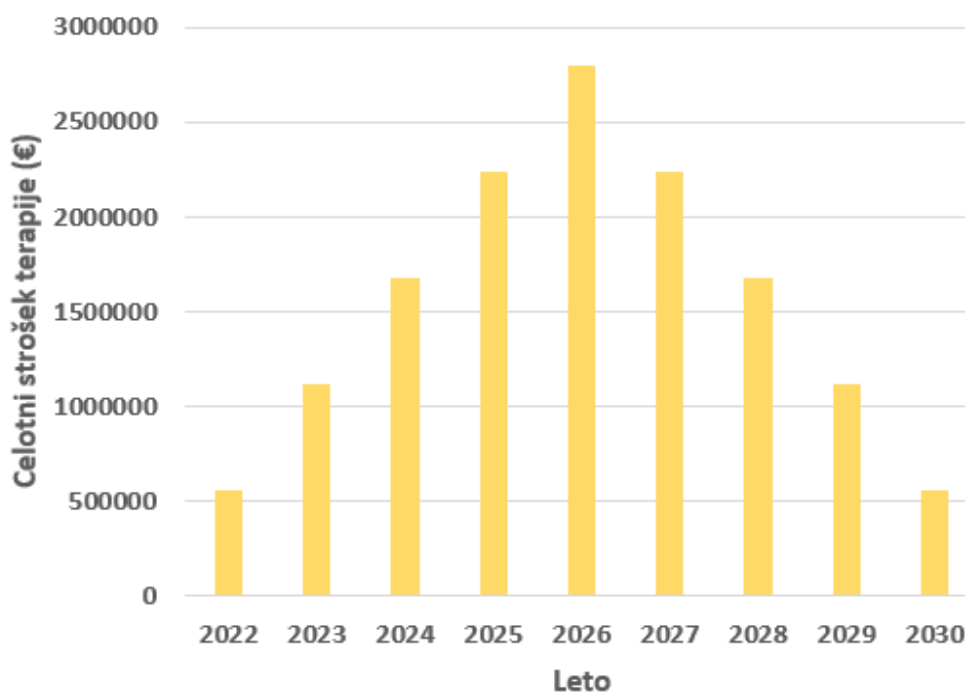
Prednost enkratnega plačila je predvidljiv strošek financiranja, kar je koristno, kadar je treba za več let vnaprej načrtovati stroške. Ta je pri enkratnem plačilu odvisen zgolj od števila pacientov. Slabost enkratnega plačila na majhnih trgih kot je slovenski, je nezmožnost razpršitve stroškov ob nepričakovanem večjem številu pacientov. Kljub nizki verjetnosti za naključno povečanje pacientov za 50 % (npr. z 2 na 3) je situacija v Sloveniji možna, sploh ob naraščanju števila rojstev (Slika 8). Tak dogodek povzroči visoko rast stroškov, povezanih s terapijo, kar pri terapijah s cenami prek milijona EUR ni zanemarljivo in lahko močno vpliva na celotni zdravstveni proračun. Na večjih trgih je nemogoče pričakovati, da bi se število pacientov tudi pri redkih boleznih z nizko prevalenco povečalo za 50 odstotkov.

4.1.2 Plačilo anuitete

Pri plačilu genske terapije z anuiteto smo za časovno obdobje plačila s pomočjo literature izbrali dobo petih let (Novartis, 2019). Posamezna anuiteta je izračunana kot količnik cene

zdravila in števila let. Celoten model tako sestavlja skupna letna količina anuitet, ki se med časovno vrsto seštevajo, ko vstopijo novi bolniki, in odštevajo, ko so odplačane v celoti. Za namen izračuna celotnih stroškov z iztekom anuitet je časovno obdobje podaljšano za štiri leta oziroma do datuma, ko so odplačane vse anuitete, odprte tekom časovnega obdobja petih let. V primeru financiranja anuitete vidimo, da celotni stroški naraščajo do leta 2026, ko dosežejo 2.800.000 EUR, kar je enak znesek, kot ga plačujemo pri enkratnem plačilu. Če bi simulacijo nadaljevali v neskončnost bi bil strošek 2.800.000 EUR stalen, saj vsako leto za dva nova pacienta hkrati odplačamo vse anuitete dveh pacientov. V prvem letu je strošek zdravljenja 280.000 EUR na pacienta. Razpoložljiv letni znesek za financiranje genskih terapij omogoča maksimalno število pacientov 16, letna cena genske terapije na pacienta (280.000 EUR) v primerjavi z obstoječim zdravilom pa je za 39 odstotkov nižja (460.000 EUR). Skupni strošek zdravljenja v petih letih znaša 8.400.000 EUR z iztekom anuitet do leta 2030 pa 14.000.000 EUR. Težava anuitetnega pristopa financiranja je naraščanje celoletnega stroška z zamikom, kar lahko ob neustreznem načrtovanju prihodnjih stroškov povzroči težave pri financiranju. Daljše, kot je obdobje odfinanciranja, dalj traja, da celotni stroški za posamezno terapijo pridejo do najvišje točke (Slika 10). S pristopom financiranja prek anuitet omogočimo razpršitev stroškov v začetnih letih, in s tem povečamo maksimalno število pacientov.

Slika 10: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja z anuiteto



Vir: lastno delo.

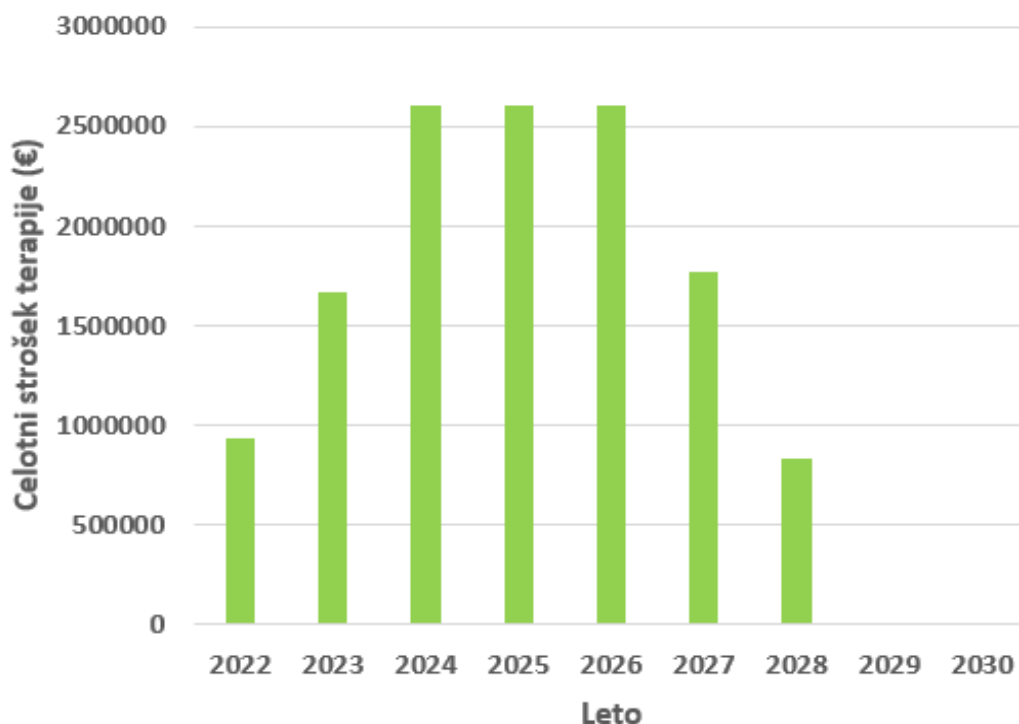
4.2 Pristopi financiranja s popustom vezanim na izpolnjevanje kliničnih meril

Pristope financiranja s popustom predstavljajo anuiteta vezana na izpolnitev kliničnih meril, plačilo ob doseganju kliničnih meril, in popust ob neizpolnitvi kliničnih meril. Kot glavni vzor pri vzpostavitvi pristopov s financiranjem s popusti, ob nedoseganju kliničnih meril, smo vzeli pristop financiranja Zolgensma® v Italiji (Jørgensen in drugi, 2020). Terapijo so odobrili pod plačilnim načrtom, ki vključuje kontrolne točke za doseganje kliničnih meril ob 12, 24, 36 in 48 mesecih po aplikaciji terapije. Vsako odstopanje od kliničnih meril na kontrolni točki je pomenilo popust na originalno ceno (Eversana, 2021). Za izračun popusta pri modeliranih pristopih financiranja smo izbrali kot klinično merilo neodvisni stoječi položaj (Tabela 2). Preostala opisana klinična merila za simulacijske modele nista relevantna, saj jih Zolgensma® v 100 odstotkih izpolni (Strauss in drugi, 2022). V modelih je za nedoseganja kliničnega merila predviden popust v višini cene nadomestne terapije z zdravilom Spinraza®, kar znaša 460.000 EUR. Za izračun kvantitativnih kazalnikov so bili modeli pristopov financiranja s popustom zastavljeni deterministično, verjetnost za neizpolnjevanje kliničnega merila je bila v tem primeru povprečena preko časovne vrste.

4.2.1 Anuiteta vezana na doseganje kliničnih meril

Za model pristopa financiranja z anuiteto, vezano na izpolnjevanje kliničnih meril, je določeno krajše triletno obdobje financiranja anuitet. Plačnik oziroma ZZS ima pri tem modelu financiranja manjše tveganje, česar se zaveda ponudnik, zato lahko zahteva krajše obdobje financiranja in s tem zniža lastno tveganje (AuWerter, Smith, Sternberg & The, 2019). Pri modelih s fiksno ceno tveganje nosi samo plačnik, medtem ko je pri financiranju s popustom tveganje deljeno med plačnikom in ponudnikom. Znesek plačila pri pristopu financiranja z anuitetami, vezanimi na izpolnjevanje kliničnih meril, je izračunan kot količnik med ceno terapije in številom let financiranja anuitete. Anuiteta, vezana na izpolnitev kliničnih meril, ima podoben trend rasti in padca (Slika 11) kot plačilo anuitete, vendar v tem primeru stroški hitreje naraščajo in padajo zaradi krajšega obdobja anuitete (tri leta). V tretjem letu doseže najvišji znesek 2.606.000 EUR, v prvem letu pa znaša ta znesek 466.667 €. Maksimalno število pacientov je 13, kazalnik razmerja cene genske terapije v primerjavi z obstoječim zdravilom znaša 101, kar pomeni da je genska terapija za odstotek dražja. Skupni strošek zdravljenja v petih letih znaša 10.427.000 EUR, z iztekom anuitet pa približno 13.000.000 EUR. Nižji skupni strošek je posledica popustov.

Slika 11: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja z anuiteto vezano na izpolnitev kliničnih meril

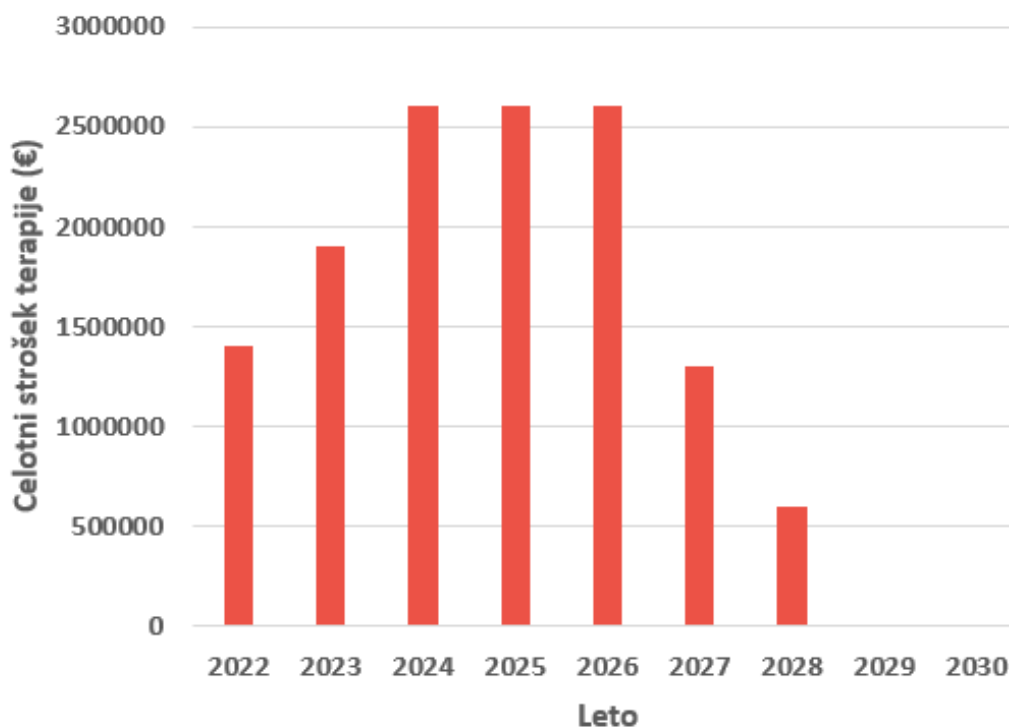


Vir: lastno delo.

4.2.2 Plačilo ob doseganju kliničnih meril

Za model pristopa financiranja plačila ob doseganju kliničnih meril je bila natančna shema financiranja določena na osnovi informacij iz literature (AuWerter, Smith Sternberg & The, 2019). Pri prvem plačilu plačnik krije 50 odstotkov celotnega zneska terapije, nato ob dveh kliničnih kontrolnih točkah vsako leto financira še 25 odstotkov zneska celote ob doseganju kliničnih rezultatov. Plačilo ob doseganju kliničnih meril ima zelo podobno dinamiko stroškov kot anuitete, vezane na izpolnitev kliničnih meril (Slika 11), saj je za celotno financiranje terapije prav tako predvideno obdobje treh let. V prvem letu je znesek financiranja enak 700.000 EUR na pacienta, maksimalno število pacientov pa je 12. V tretjem letu, zaradi sheme financiranja 50 odstotkov prvo leto, 25 odstotkov prihodnji dve leti, ob izpolnjevanju kliničnih rezultatov doseže skupni znesek financiranja vrh pri 2.606.800 EUR. Skupni strošek zdravljenja v petih letih znaša 11.127.000 EUR z iztekom anuitet pa približno 13.000.000 EUR. Glavna razlika v primerjavi z anuitetami, vezanimi na izpolnitev kliničnih meril, je višja prvotna cena in manjše anuitete ob izteku. Kazalnik razmerja cene genske terapije v primerjavi z obstoječim zdravilom kaže, da je pri tem pristopu financiranja, terapija 52 odstotkov dražja. Višja cena v prvem letu pomeni, da ob istih pogojih doseganja kliničnih meril več tveganja prevzame plačnik.

Slika 12: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem financiranja s plačilom ob doseganju kliničnih meril

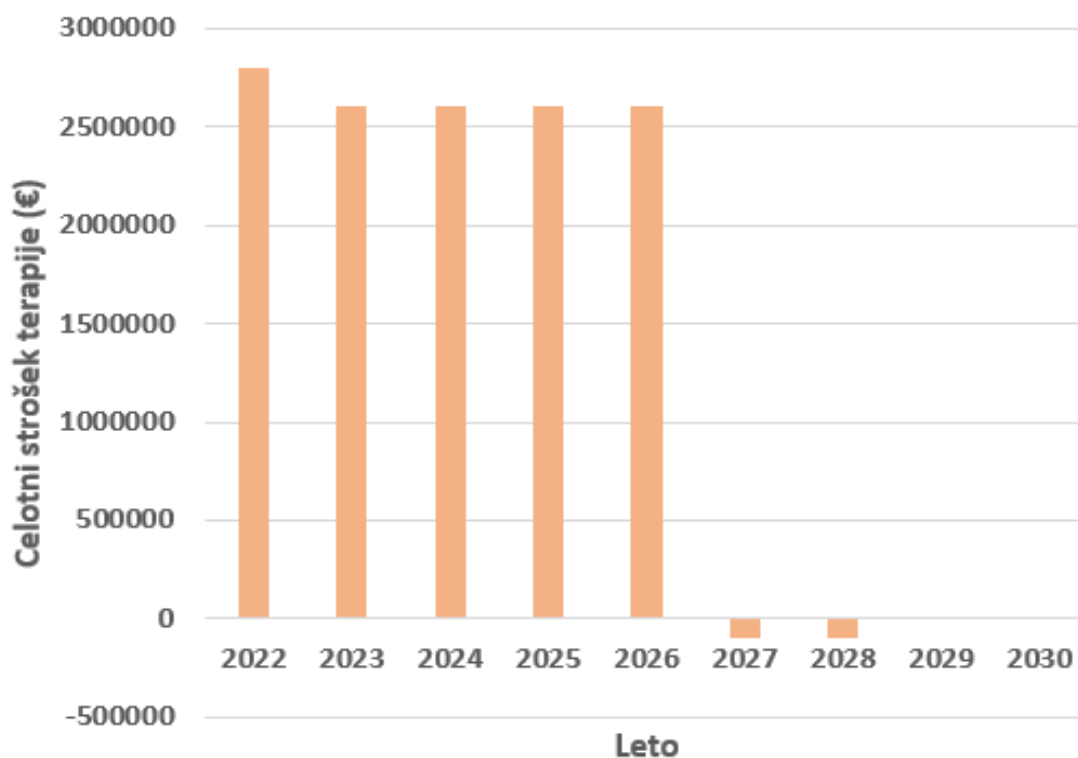


Vir: lastno delo.

4.2.3 Popust ob neizpolnitvi kliničnih meril

Pri plačilnem modelu za pristop financiranja s popustom ob neizpolnjevanju kliničnih meril je ponudniku nakazan celoten znesek terapije, na katerega ob kliničnih kontrolnih točkah ob neizpolnjevanju kliničnih meril pridobimo delno povračilo. Simulacijski model ima po italijanskem vzoru klinične kontrolne točke postavljene na 12 in 24 mesecev. Dinamika stroškov pri financiranju s popustom ob neizpolnjevanju kliničnih meril spominja po obliki na enkratno plačilo z glavno razliko prisotnosti popusta. V prvem letu je znesek plačila najvišji in je enak modelu enkratnega plačila in sicer 2.800.000 € (Slika 13). Kasneje je znesek nižji zaradi popusta pri nedoseganju kliničnih meril. Skupni strošek zdravljenja v petih letih znaša 13.227.000 EUR z iztekom anuitet pa približno 13.000.000 EUR. Maksimalno število pacientov je 10, pri tem pa je pomembno poudariti, da kazalnik upošteva povprečni letni strošek za obdobje pet let. V praksi s tem pristopom financiranja v prvem letu ne moramo zagotoviti večjega dostopa do terapije. Večji dostop lahko omogoča zgolj v letih, ko plačnik prejme popust. Glavna prednost pristopa, je nižje tveganje plačnika v primerjavi z modelom enkratnega plačila, vendar ima od vseh modelov financiranja s popustom največje tveganje za plačnika, saj v prvem letu krijemo 100 odstotkov cene terapije. Prav tako ta pristop nima prednosti pri zagotavljanju povračila, saj kazalnik razmerja cene genske terapije v primerjavi z obstoječim zdravilom znaša 304.

Slika 13: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet pod pogojem popust ob neizpolnitvi kliničnih meril



Vir: lastno delo.

4.2.4 Verjetnostna analiza celotnih stroškov

Za potrebo analize zanesljivosti determinističnega modela za oceno celotnih stroškov in stroškov v enem letu pri pristopih financiranja s popustom sem uporabil verjetnostno analizo s pomočjo simulacij Monte Carlo. Variabilni del v simulacijah predstavlja verjetnost za doseganje kliničnih rezultatov. S pomočjo vtičnika Oracle® Crystal Ball za Microsoft Excel sem v simulacijske modele vnesel verjetnost za nedoseganje kliničnega merila neodvisni stoječi položaj. V 21 odstotkov primerov pacienti niso dosegli kliničnega merila neodvisni stoječi položaj, za kar je v modelih predvidena kazen v višini 460.000 EUR (Strauss in drugi, 2022). Ta znesek predstavlja stroške, povezane z aplikacijo zdravila Spinraza®, ki se aplicira pacientu v primeru neuspešnosti terapije Zolgensma® (Zuluaga-Sanchez in drugi, 2019). Verjetnost za nastanek kliničnih dogodkov sem modeliral s porazdelitvijo 1–0. Simulacijski model v 21 odstotkov primerov dodeli variabilni spremenljivki »verjetnost neizpolnjevanja kliničnih meril« vrednost 1, kar pomeni, da je prišlo do dogodka nedoseganja kliničnih meril. V tem primeru se popust odšteje od končnega zneska (Slika 14). V modelu je tako spremenljivka verjetnost neizpolnjevanja kliničnih meril (neizpolnjevanje k.m.) variabilna in je podvržena verjetnosti, ki je odvisna od števila pacientov. V posameznem simulacijskem koraku se glede na izbrano porazdelitev dodeli vrednost 1 ali 0, da lažje ocenimo verjetnost

končnega zneska. Sprememba je razvidna tudi v simuliranem celotnem strošku z iztekom anuitet, saj se iz koraka v korak spreminja (Slika 14).

Slika 14: Primer delovne sheme simulacij Monte Carlo z Oracle® Crystal Ball v Microsoft Excel za pristop financiranja z anuitetami vezanimi na doseganje kliničnih meril.

Začetni deterministični model

ANUITETA VEZANA NA DOSEGANJE KLINIČNIH MERIL	DOBA ANUITETE (LETA)					ZNESEK ANUITETE				KAZEN KLINIČNA MERILA	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030		
količina anuitet	2	4	6	6	6	4	2	0	0		
verjetnost neizpolnjevanja k.m.	0	0,42	0,42	0,42	0,42	0,21	0,21				
fiksni znesek	933333	1866667	2800000	2800000	2800000	1866667	933333	0	0		
znesek popusta	0	-193200	-193200	-193200	-193200	-96600	-96600			CELOTNI STROŠEK (5LET)	10427200
celotni strošek terapije	933333	1673467	2606800	2606800	2606800	1770067	836733	0	0	POVPREČNI STROŠEK (5LET)	2085440
										CELOTNI STROŠEK Z IZTEKOM ANUITET	13034000

Prvi korak simulacije Monte carlo

ANUITETA VEZANA NA DOSEGANJE KLINIČNIH MERIL	DOBA ANUITETE (LETA)					ZNESEK ANUITETE				KAZEN KLINIČNA MERILA	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030		
količina anuitet	2	4	6	6	6	4	2	0	0		
verjetnost neizpolnjevanja k.m.	0	1	0	0	1	0	0				
fiksni znesek	933333	1866667	2800000	2800000	2800000	1866667	933333	0	0		
znesek popusta	0	-460000	0	0	-460000	0	0			CELOTNI STROŠEK (5LET)	10280000
celotni strošek terapije	933333	1406667	2800000	2800000	2340000	1866667	933333	0	0	POVPREČNI STROŠEK (5LET)	2056000
										CELOTNI STROŠEK Z IZTEKOM ANUITET	13080000

Drugi korak simulacije Monte carlo

ANUITETA VEZANA NA DOSEGANJE KLINIČNIH MERIL	DOBA ANUITETE (LETA)					ZNESEK ANUITETE				KAZEN KLINIČNA MERILA	
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030		
količina anuitet	2	4	6	6	6	4	2	0	0		
verjetnost neizpolnjevanja k.m.	1	0	1	1	1	1	0				
fiksni znesek	933333	1866667	2800000	2800000	2800000	1866667	933333	0	0		
znesek popusta	-460000	0	-460000	-460000	-460000	-460000	0			CELOTNI STROŠEK (5LET)	9360000
celotni strošek terapije	473333	1866667	2340000	2340000	2340000	1406667	933333	0	0	POVPREČNI STROŠEK (5LET)	1872000
										CELOTNI STROŠEK Z IZTEKOM ANUITET	11700000

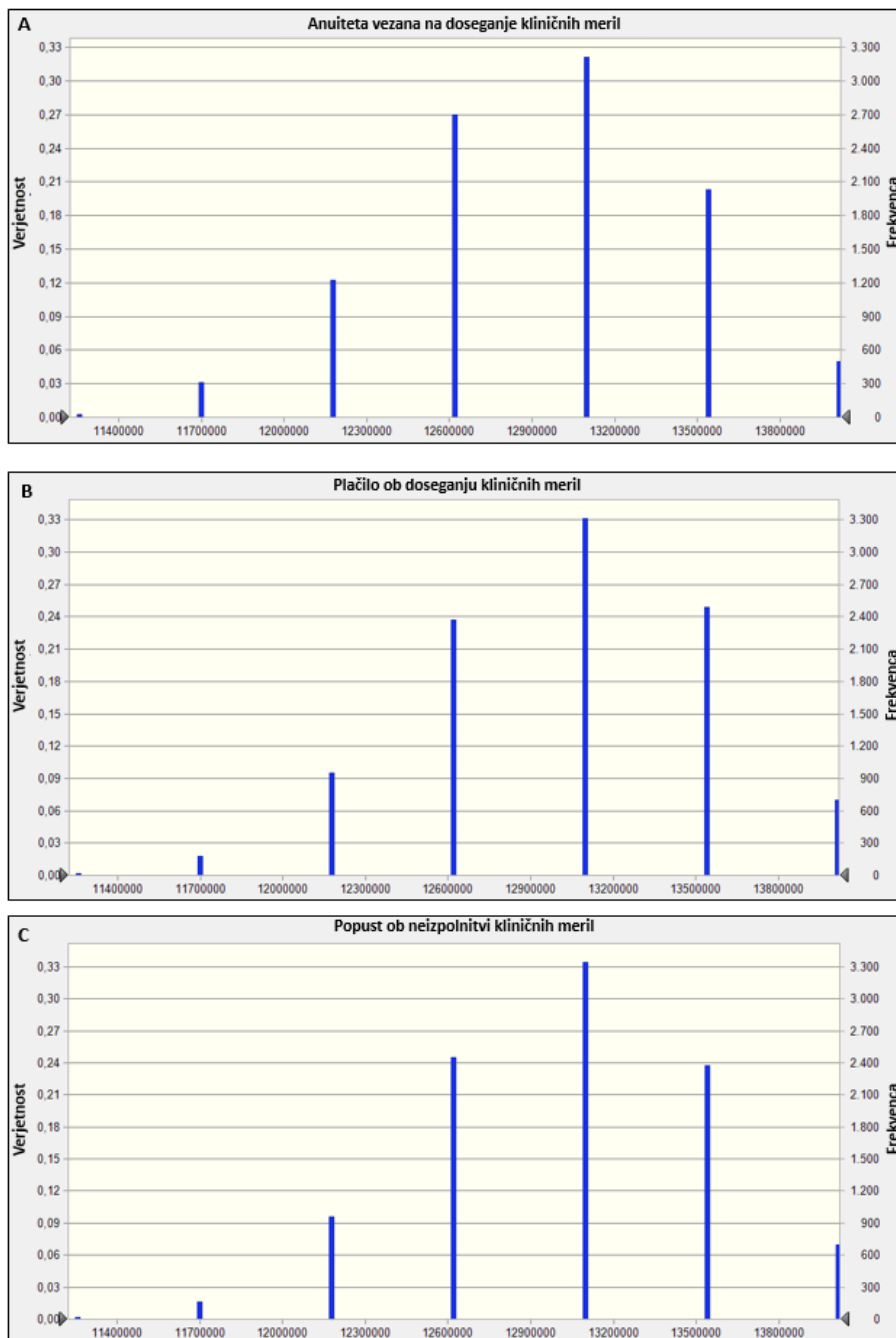
10.000 korakov za pridobitev verjetnosti različnih zneskov celoletnih stroškov z iztekom anuitet



Vir: lastno delo.

Za proučitev zanesljivosti napovednih modelov sem uporabil simulacijo Monte Carlo z 10.000 koraki. Tako zastavljena simulacija vrne porazdelitev zneskov celoletnih stroškov, iz katerih lahko sklepamo, kako realen je scenarij determinističnega modela. Iz simulacij je razvidno, da je verjetnost za znesek celotnega financiranja 1.303.000 EUR enaka 0,33, kar pomeni, da obstaja 33-odstotna verjetnost, da bo realna situacija enaka determinističnemu modelu. Za situacijo, kjer ne pride do nobenega povračila in država plača polno ceno, je verjetnost približno 7-odstotna. V približno 80 odstotkih primerov bo celotni strošek terapije na intervalu od 12.600.000 EUR do 13.500.000 EUR (Slika 15). Pridobljeni podatki kažejo na to, da so deterministični modeli pristopov financiranja s popusti zanesljivi.

Slika 15: Simulacije Monte Carlo (10.000 korakov) velikosti celotnih stroškov ob različnih pogojih financiranja s popustom



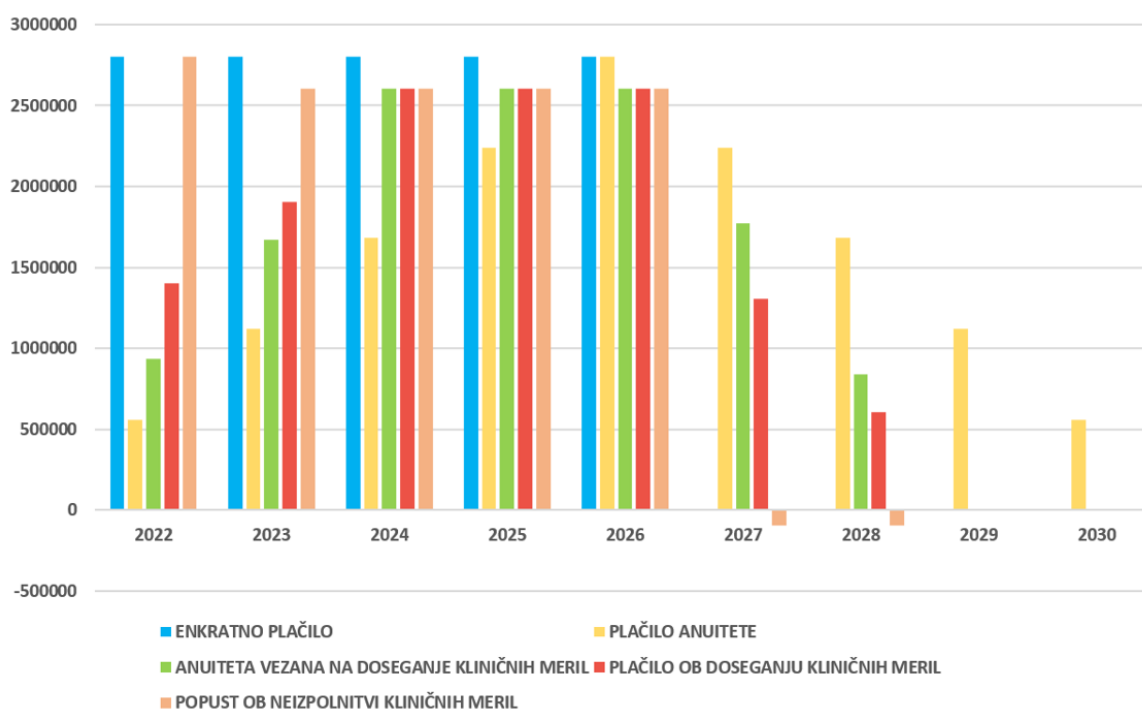
Vir: lastno delo.

4.3 Medsebojna primerjava pristopov financiranja

Ob pogledu na časovne vrste celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji za pet let z iztekom anuitet ob različnih pogojih financiranja (Slika 16) je razvidno, da se dinamika med pristopi financiranjem precej spreminja. Pristop enkratnega plačila ima enakomerni strošek 2.800.000 EUR tekom petih let. Poleg pristopa financiranja s popustom ob

neizpolnitvi kliničnih meril ima od vseh pristopov najvišji znesek v prvem letu financiranja. Visok prvotni strošek je lahko problematičen ob uvedbi genske terapije. V prvem letu je pogosta situacija večjega števila kandidatov za prejem terapije, saj imamo paciente, ki trenutno prejemajo obstoječe zdravilo. V taki situaciji ta način financiranja močno obremeni zdravstveni sistem, kar v skrajnem primeru lahko privede do omejitev števila pacientov. S tem se odpirajo etična vprašanja o enakopravnem zagotavljanju dostopnosti do zdravil, medtem ko se za dotično zdravilo in zdravstveni sistem ustvarja negativna publiciteta. Na prvi pogled večino težav reši financiranje genskih terapij z anuitetami. V skupni primerjavi časovnih vrst (Slika 16) je razvidno, da s tem pristopom financiranja v prvem letu plačamo najmanjši znesek med vsemi pristopi. V časovni vrsti celotnih stroškov vseh pristopov financiranja je razvidno, da je glavna razlika med modelom enkratnega plačila in financiranja z anuitetami razpršitev stroškov tekom več let (Slika 16). Če bi nadaljevali čas opazovanja, bi se letni stroški vseh simulacijskih modelov ob nespremenjenem številu pacientov ustalili, kot je to vidno v letu 2026. V našem primeru stroški po letu 2026 upadajo zgolj zaradi izteka anuitet, saj v simulacijski model v tem času ne vstopajo novi pacienti. Razpršitev stroškov je lahko v primeru dragih terapij, kot je Zolgensma®, zelo učinkovita metoda za znižanje tveganje plačnika. ZZZS si s takim pristopom zagotovi dodatna leta za načrtovanje proračuna, hkrati dodatni čas omogoči tudi vstop konkurenčnim terapijam, ki lahko znižajo ceno.

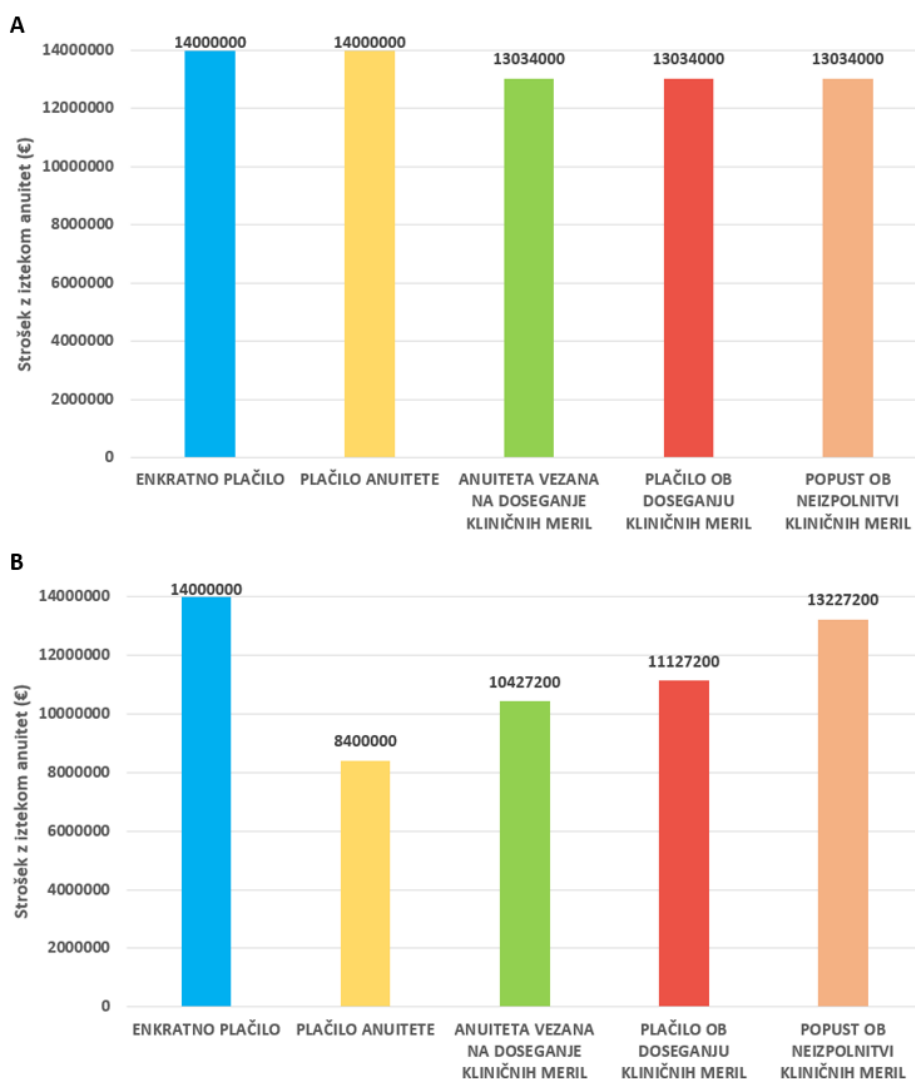
Slika 16: Časovna vrsta celotnih stroškov s terapijo Zolgensma® v Sloveniji ob različnih pogojih financiranja



Vir: lastno delo.

Iz skupnih stroškov financiranja terapije Zolgensma® lahko vidimo, da je celotni strošek financiranja po pričakovanju nižji za modele financiranja s popustom (Slika 17). Ker je Zolgensma® učinkovito zdravilo, ki v veliki meri izpolnjuje klinična pričakovanja, je razlika med zneskoma precej nizka (966.000 EUR). V primeru genskih terapij, ki so bolj neuspešne, bi bila razlika med celotnim stroškom lahko precej večja in učinek popustov, vezanih na klinična merila, očitnejši. Z modeli financiranja s popustom si plačnik zagotovi nižjo ceno in posledično zniža svoje tveganje. Poleg tega je razvidno tudi, da ob različnih pogojih financiranja v začetni fazi pet let (preden se stroški financiranja pristopov izenačijo) s pristopom plačila anuitet, zaradi najdaljšega časovnega obdobja financiranja, plačnik plača najmanj.

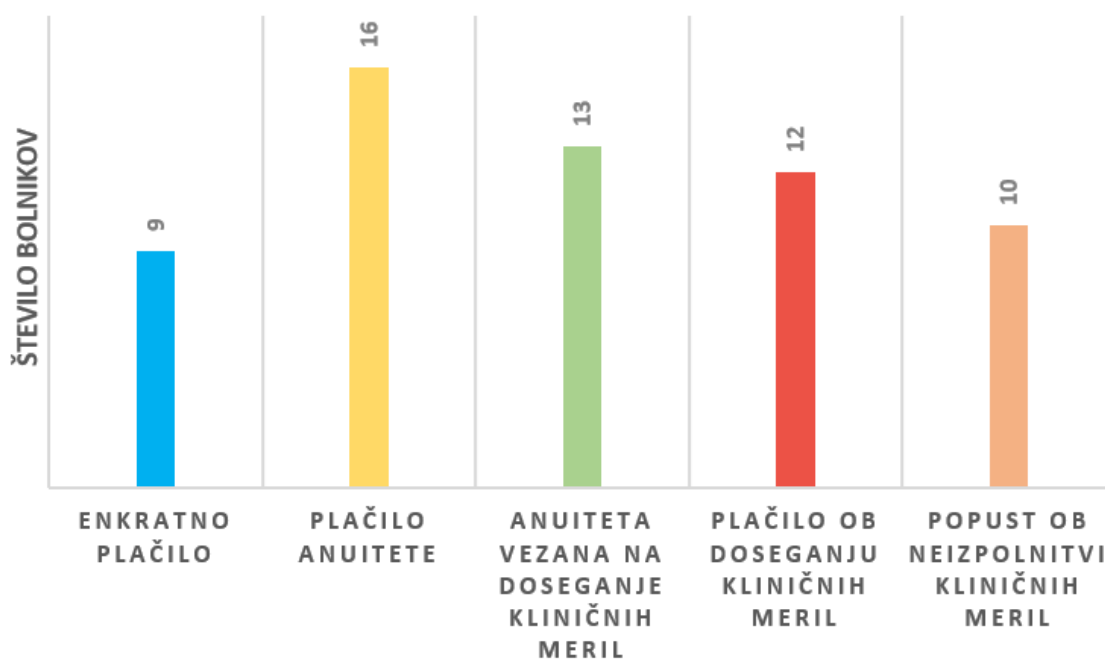
Slika 17: Skupni stroški financiranja terapije Zolgensma® pod različnimi pogoji financiranja; (A) časovno obdobje pet let z iztekom anuitet, (B) časovno obdobje pet let



Vir: lastno delo.

Zagotavljanje dostopnosti bolnikov je zelo pomemben vidik genskih terapij in eno od ključnih vprašanj magistrskega dela. S pomočjo povprečnega stroška tekom petih let in celotnega proračuna, ki je namenjen za genske terapije (trenutno je Zolgensma® edina genska terapija na slovenskem trgu), sem izračunal maksimalno število bolnikov, ki jih proračun premore v enem letu. Številka predstavlja tudi dobro oceno, koliko bolnikov bi lahko zdravili z genskimi terapijami v Sloveniji nasploh, saj so cene genskih terapij zelo podobne. Pričakovano največji dostop omogoča plačilo anuitet, ki ima najnižje stroške tekom prvih pet let (Slika 18). Pri tem je pomembno poudariti, da ob povečanju števila pacientov v prvem letu znesek anuitet raste z zamikom. Vendar to dejstvo ni tako zaskrbljujoče, saj zdravstveni proračuni v veliki večini tekom let rastejo, s čimer se krijejo povišani stroški, prav tako ima plačnik pri tej obliki dodaten čas za načrtovanje stroškov za zdravstveni proračun. Primerjava maksimalnega števila pacientov pri enkratnem plačilu (9) in popustu ob neizpolnitvi kliničnih meril (10) kaže na to, da financiranje s popusti v našem primeru omogoča večji dostop pacientov do terapije. To dejstvo potrđita tudi preostala dva modela financiranja s popusti, ki imata višje (12 in 13) število maksimalnih pacientov kot enkratno plačilo.

Slika 18: Maksimalno število pacientov terapije Zolgensma®, ki jih lahko financira posamezen sodobni pristop zagotavljanja dostopnosti v prvem letu

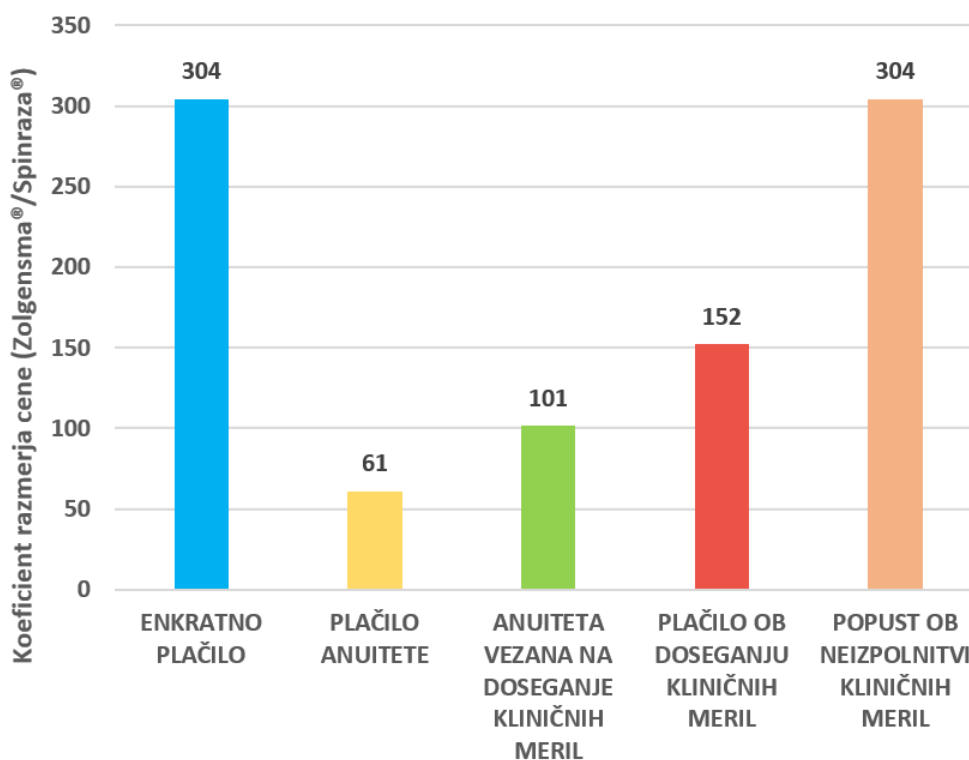


Vir: lastno delo.

Relativna cena terapije nam omogoča informacijo o tem, kako ZZZS med postopki odobritve terapije ocenjuje dodatni strošek, ki ga na proračun prinese uvedba nove terapije (Slika 19). Med procesom registracije, odobritve in zagotovitve povračila se namreč kratkotrajni strošek terapije primerja s stroškom zdravil iz TSZ. V primeru bolezni SMA je to zdravilo

Spinraza®. V postopku uvrstitve na listo za povračila ZZZS upošteva krajše časovno obdobje, kar je ena od ključnih težav, s katerimi se spopadajo genske terapije ob vstopu v proces uvrstitve na listo. Zaradi narave vseživljenjskega delovanja po enkratni aplikaciji v kratkoročnih obdobjih ne upravičijo svoje cene. Z anuitetnimi plačili enkratno terapijo lahko preoblikujemo v obliko, kjer je financiranje te terapije bolj podobno klasičnim zdravilom za zdravljenje kroničnih bolezni. S pristopom financiranja anuitet se ob predpostavki, da vsi novorojenčki s SMA prejmejo Zolgensma® namesto Spinraza®, zdravstveni proračun v nekaterih primerih celo razbremeni. Ob financiranju s plačilom anuitet znaša celotni znesek le 61 odstotkov zneska, ki ga ZZZS krije za Spinraza®, v primeru anuitet, vezanih na doseganje kliničnih meril, je ta znesek skoraj identičen (101 odstotek). Tudi plačilo ob doseganju kliničnih meril ima zgolj za 50 odstotkov višjo vrednost v primerjavi z enkratnim plačilom in popustom ob neizpolnitvi kliničnih meril, katerih relativna cena je za 204 odstotkov višja. Z vidika ZZZS in trenutno uveljavljenega kratkoročnega sistema primerjanja znotraj TSZ je precej verjetneje, da terapijo Zolgensma® odobrijo ob pogojih financiranja s plačilom anuitete, anuitete, vezane na doseganje kliničnih meril, in ob plačilu ob doseganju kliničnih meril, ki imajo nižje kazalnike razmerja cene.

Slika 19: Kazalnik razmerja cene genske terapije z obstoječim zdravilom (Zolgensma®/Spinraza®) ob različnih pogojih financiranja



Vir: lastno delo.

4.4 Prenos ugotovitev v prakso

V literaturi opazimo, da je za uspešnost zagotavljanja dostopa do genskih terapij v praksi pomembno sodelovanje plačnika in ponudnika. Dober primer iz prakse je podjetje Novartis, ki nudi za terapijo Zolgensma® različne pristope financiranja, kot sta anuiteta, vezana na izpolnitev kliničnih meril, in plačilo ob doseganju kliničnih meril, vendar po mnenju generalnega direktorja genskih terapij za Evropo, Bližnji vzhod in Afriko med plačniki še vedno vidi omejitve trenutnih zdravstvenih sistemov. Meni, da sistemi zdravstvenega varstva niso pripravljene, da prepoznajo vrednost terapij z enkratno aplikacijo, kljub dejstvu, da imajo drage genske terapije v primerjavi s konvencionalnimi zdravili manjši dolgoročni vpliv na zdravstveni proračun. Poudarja, da morajo podjetja pokazati iniciativo in biti pripravljena na različne zdravstvene in finančne situacije držav z naborom različnih možnosti za financiranje. S tem pristopom je Novartis za terapijo Zolgensma® omogočil dostop že v več kot polovici Evrope (Sagonowsky, 2021). S strani ZZS v Sloveniji bi bilo za prehod na sodobne načine financiranja smiselno narediti posebno terapevtsko skupino za dražja sodobna zdravila, znotraj katere bi bili sodobni pristopi financiranja uveljavljeni pristopi. Tako bi med postopki uvrščanja na listo upoštevali lastnosti, ki so inherentne genskim terapijam in bi te vrednotili po drugačnih merilih. V Sloveniji obstaja zasnova za pristope financiranja s popusti, saj je v dopolnitvi ZZdr-1 iz leta 2008 opredeljeno, da lahko plačnik in ponudnik skleneta dogovor o delitvi tveganj, kar pomeni delitev financiranja zdravila med imetnikom dovoljenja in ZZS glede na doseganje kliničnih meril, določenih v dogovoru o ceni zdravila. Obstoječi postopek bi bilo treba prilagoditi na način, ki omogoča sodobne pristope financiranja in možnost tega postopka poenostaviti za namen večje uporabe v praksi. S pomočjo simulacijskih modelov, ki vključujejo verjetnostno analizo tveganja, bi ZZS lahko ocenil najprimernejše pristope in zvečal pogajalsko moč tekom postopka registracije zdravila ter s tem posledično zvečal dostop do terapije in zmanjšal stroške.

SKLEP

Genske terapije predstavljajo prihodnost zdravljenja, saj ponujajo možnost popolne ozdravitve več kot 4.000 bolezni, povezanih z nepravilno delujočimi geni (Dunbar in drugi, 2018). Genske terapije, že prisotne na trgu, danes predstavljajo zelo majhen delež celotnega nabora genskih terapij, ki bi lahko bile prisotne na trgu. Eden izmed razlogov je uveljavljena pot za pridobitev povračila od zdravstvene zavarovalnice, ki predstavlja ozko grlo, saj se plačniki spopadajo s pomisleki glede cenovne dostopnosti v okviru trenutno uveljavljenega zdravstvenega sistema (Dabbous in drugi, 2022). V Sloveniji ob začetku pisanja magistrskega dela ni bila odobrena nobena genska terapija, prav tako ni bilo prisotnih opisov uporabe sodobnih pristopov za zagotavljanje dostopnosti do zdravil, zato sem se odločil obravnavati temo sodobnih pristopov financiranja za zagotavljanje dostopnosti do genskih terapij v Sloveniji.

Teoretični del sestavljata dve poglavji, in sicer izzivi zagotavljanja dostopnosti klasičnih zdravil in sodobni pristopi zagotavljanja dostopnosti zdravil. Prvo poglavje se nanaša na širšo sliko zdravil in življenjskega cikla zdravil s poudarkom na izvoru izzivov zagotavljanja dostopnosti za originatorska zdravila znotraj obstoječih sistemov za financiranje. V drugem delu so predstavljeni sodobni pristopi zagotavljanja dostopnosti in posebne težave genskih terapij, zaradi katerih so sodobni pristopi za financiranje zdravil potrebni. Tekom pregleda literature sem ugotovil, da klasični pristop zagotavljanja dostopnosti predstavlja enkratno plačilo in je za sodobne in drage genske terapije neprimeren. Poleg enkratnega plačila v skupino pristopa financiranja s fiksno ceno spada tudi sodobni pristop plačila anuitet, ki se vse bolj uveljavlja v zdravstvenih sistemih. Primer iz prakse predstavlja petletno plačevanje anuitet za gensko terapijo Zolgensma® v ZDA. V literaturi se kot primer fiksnega plačila pojavlja tudi pristop financiranja po modelu »Netflix«, pri čemer bi država plačala fiksno naročnino za neomejeno količino zdravila, vendar do sedaj ta model še ni prisoten v praksi. Vedno bolj pa se uveljavljajo pristopi financiranja s popusti, vezanimi na klinična merila. S temi pristopi se v različni meri med ponudnikom in plačnikom deli tveganje. Tveganje v primeru zdravil predstavlja nedelovanje terapije oziroma prisotnost neželenih učinkov, ki jih ocenimo s kliničnimi merili. Poznamo več pristopov financiranja s popustom, in sicer plačilo ob doseganju kliničnih meril, anuiteto vezano na doseganje kliničnih meril, in popust ob neizpolnitvi kliničnih meril. Med pogajanjem med plačnikom in ponudnikom lahko plačnik spreminja tveganje tako s pristopom financiranja kot z dolžino anuitete in količino popusta. V praksi se zdravili Kymriah® in Yescarta® v Italiji financirata prek pristopa popustov, vezanih na izpolnitev kliničnih meril, in s plačevanjem anuitet ob izpolnitvi kliničnih meril.

Empirični del magistrskega dela predstavlja simulacijski model vstopa genskih terapij na slovenski trg ob različnih pogojih financiranja. Model je bil izdelan s pomočjo javno dostopnih podatkov, pridobljenih iz znanstvenih člankov, in ažurnih informacij, pridobljenih iz objav na uradnih spletnih straneh. Različni pristopi financiranja so bili kvantitativno ovrednoteni s pomočjo kazalnikov, izbranih na osnovi literature (Jørgensen & Kefalas, 2017). Verjetnostna analiza s pomočjo simulacij Monte Carlo je potrdila zanesljivost napovedi za pristope financiranja s popustom vezanim na klinična merila. Z medsebojno primerjavo kazalnikov sem odgovoril na vprašanje prednosti in slabosti posameznih pristopov in ugotovil, da se vsi pristopi v določeni meri razlikujejo in posedujejo tako dobre kot slabe lastnosti. Ob primerjavi pristopov s fiksno ceno s pristopi s popusti na klinična merila je glavna slabost v tem, da plačnik pri pristopih s fiksno ceno nosi vse tveganje, povezano z neučinkovitostjo terapije. Poleg tega je celotni strošek terapije višji v primeru fiksne cene, kar pomeni manjši dostop bolnikov do terapije. Prednost pristopov s fiksno ceno je predvidljivost odhodkov za plačnika, saj so ti odvisni le od števila pacientov, pri pristopih s popusti pa imamo velik delež negotovosti, ki izvira iz variabilne narave prisotnosti stranskih učinkov in z njimi povezanimi kliničnimi merili. Med pristopi financiranja s popustom najmanj tveganja nosi plačnik pri pristopu financiranja z anuitetami, vezanimi na klinična merila, največ pa pri pristopu popusta ob neizpolnitvi kliničnih meril. Tveganje je enakomerno deljeno za pristop plačila ob doseganju kliničnih meril.

Analiza pristopov financiranja je pokazala, da je v Sloveniji močno prisoten vpliv majhnosti trga. Namreč variabilnost v številu pacientov ali nedoseganju kliničnih meril lahko močno (tudi za 50 odstotkov) spremeni skupne letne stroške terapije. Taka situacija je neugodna tako za ponudnika kot plačnika, saj je težko načrtovati prihodke oziroma odhodke, povezane z gensko terapijo. V tem primeru je smiselno pričakovati, da bo najustreznejši pristop za financiranje vseboval deljeno tveganje, s financiranjem tekom več let. Taka oblika financiranja zmanjša vpliv variabilnosti, a hkrati omogoči večji dostop pacientom. Najustreznejši, tako z vidika delitve tveganja med plačnikom in ponudnikom kot z vidika maksimalnega možnega števila pacientov in celotnih stroškov zdravljenja, je pristop plačila ob doseganju kliničnih meril. Pri tem pristopu plačnik sprva krije 50 odstotkov cene celotne terapije, nato ob dveh kliničnih kontrolnih točkah še vsakič 25 odstotkov celotne cene. V primeru nedoseganja kliničnih meril je povrnjen vnaprej dogovorjeni popust. Model enkratnega plačila in pristop financiranja anuitet sta neprimerna, saj plačnik nosi celotno tveganje za terapijo, ki se enkratno aplicira. V primeru popustov ob neizpolnitvi kliničnih meril zaradi visokega zneska v prvem letu ne rešujemo problematike dostopnosti do zdravila, to pri tem pristopu rešimo zgolj na dolgi rok. V primeru anuitet, vezanih na doseganje kliničnih meril, je tveganje ponudnika preveliko in je zato verjetnost takih dogovorov s plačnikom majhna. V sklopu magistrskega dela sem odgovoril na vsa zastavljena raziskovalna vprašanja, ki so bila zastavljena kot pomoč za doseg končnega cilja.

Magistrsko delo bi zaključil z mislijo, da je za največjo blaginjo bolnikov, ki živijo z redkimi genskimi okvarami, pomembno sodelovanje tako plačnikov kot ponudnikov. Naloga obeh je, da pristopajo k pogajanjem z večjo prilagodljivostjo in predvsem z vidika tveganja bolje razumejo svoj položaj, kar omogoča skupni konsenz pri izbiri pristopa financiranja. Z delom, opravljenim med magistrskim delom, upam, da sem postavil temelje za razumevanje problematike zagotavljanja dostopnosti do dragih genskih terapij v Sloveniji in ponudil potencialne rešitve tako z analizo uspešnih primerov genskih terapij v tujini kot s kvantitativnim simulacijskim modelom. S tem želim prispevati k skupnemu trudu za zagotavljanje dostopnosti do teh neprecenljivih terapij v prihodnosti.

LITERATURA IN VIRI

1. Abou-El-Enein, M., Elsanhoury, A. & Reinke, P. (2016). Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market. *Cell Stem Cell*, 19(3), 293–297.
2. Araujo, A. prufer de Q. C., Araujo, M. & Swoboda, K. J. (2009). Vascular Perfusion Abnormalities in Infants with Spinal Muscular Atrophy. *The Journal of Pediatrics*, 155(2), 292–294.
3. AuWerter, T., Smith, J., Sternberg, J. & The, L. (2019, 22. avgust). *Unlocking market access for gene therapies in the United States*. Pridobljeno 3. aprila 2021 iz <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/unlocking-market-access-for-gene-therapies-in-the-united-states>

4. Barlow, J. F., Yang, M. & Teagarden, J. R. (2019). Are Payers Ready, Willing, and Able to Provide Access to New Durable Gene Therapies? *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 22(6), 642–647.
5. Beninger, P. (2018). Pharmacovigilance: An Overview. *Clinical Therapeutics*, 40(12), 1991–2004.
6. Berndt, E. R., Nass, D., Kleinrock, M. & Aitken, M. (2015). Decline In Economic Returns From New Drugs Raises Questions About Sustaining Innovations. *Health Affairs*, 34(2), 245–252.
7. Centralna baza zdravil. (brez datuma). *Zolgensma*®. Pridobljeno 16. junija 2021 iz <http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/0/ab800a7322f7a5eac12585a900002df3!OpenDocument&Click=>
8. Champion, A. R., Lewis, S., Davies, S. & Hughes, D. A. (2020). Managing access to advanced therapy medicinal products: Challenges for NHS Wales. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
9. Christie-Brown, V., Mitchell, J. & Talbot, K. (2017). The SMA Trust: The role of a disease-focused research charity in developing treatments for SMA. *Gene Therapy*, 24(9), 544–546.
10. Cohen-Haguenauer, O., Rosenthal, F., Gänsbacher, B., Bolhuis, R., Dorsch-Häsler, K. & Eshhar, Z. (2002). Opinion paper on the current status of the regulation of gene therapy in Europe. *Human Gene Therapy*, 13(17), 2085–2110.
11. Dabbous, M., Toumi, M., Simoens, S., Wasem, J., Saal, G., Wang, Y. & Garrison, L. P. (2022). Amortization of gene replacement therapies: A health policy analysis exploring a mechanism for mitigating budget impact of high-cost treatments. *Health Policy*, 126(1), 49–59.
12. Darrow, J. J. (2019). Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today*, 24(4), 949–954.
13. Dean, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D. M. & Dabbous, O. (2021). An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (*Zolgensma*®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *Journal of Market Access & Health Policy*, 9(1), 1889841.
14. Denicolò, V. & Franzoni, L. A. (2003). The contract theory of patents. *International Review of Law and Economics*, 23(4), 365–380.
15. Dukes, G. (2002). Accountability of the pharmaceutical industry. *The Lancet*, 360(9346), 1682–1684.
16. Dunbar, C. E., High, K. A., Joung, J. K., Kohn, D. B., Ozawa, K. & Sadelain, M. (2018). Gene therapy comes of age. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6372).
17. Dyer, O. (2020). Health ministers condemn Novartis lottery for *Zolgensma*, the world's most expensive drug. *BMJ*, m580.
18. Eversana. (2021, 18. marec). *Italy Reimburses Zolgensma Through "Payment at Result" Model, Priced at EUR 2.155M*. Pridobljeno 23. junij 2022 iz

<https://www.eversana.com/2021/03/18/italy-reimburses-zolgensma-through-payment-at-result-model-priced-at-eur-2-155-m/>

19. Faulkner, E., Spinner, D. S., Ringo, M. & Carroll, M. (2019). Are Global Health Systems Ready for Transformative Therapies? *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 22(6), 627–641.
20. Gallelli, L., Palleria, C., De Vuono, A., Mumoli, L., Vasapollo, P., Piro, B. & Russo, E. (2013). Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(5), 110.
21. Gronde, T. van der, Uyl-de Groot, C. A. & Pieters, T. (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLOS ONE*, 12(8).
22. Heine, R., Thielen, F. W., Koopmanschap, M., Kersten, M. J., Einsele, H., Jaeger, U. & Uyl-de Groot, C. A. (2021). Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *HemaSphere*, 5(2), e524.
23. Jain, D. & Darrow, J. J. (2013). An exploration of compulsory licensing as an effective policy tool for antiretroviral drugs in India. *Health Matrix (Cleveland, Ohio: 1991)*, 23(2), 425–457.
24. JAZMP. (brez datuma). *Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom*. Pridobljeno 2. julija 2021 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/>
25. Jørgensen, J., Hanna, E. & Kefalas, P. (2020). Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: The experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*, 8(1), 1715536.
26. Jørgensen, J. & Kefalas, P. (2017). Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *Journal of Market Access & Health Policy*, 5(1), 1355203.
27. Jørgensen, J. & Kefalas, P. (2021). The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. *Regenerative Medicine*, 16(4), 405–422.
28. Kajdiž, R. & Bojnec, Š. (2010). Ali regulacija in kritje cen zdravil vplivata na javne izdatke za zdravila? *Zdravniški vestnik*, 2010(81), 618–625.
29. Khan, S. & Vihinen, M. (2007). Spectrum of disease-causing mutations in protein secondary structures. *BMC Structural Biology*, 7(1), 56.
30. Kim, J., Hu, C., Moufawad El Achkar, C., Black, L. E., Douville, J., Larson, A. & Yu, T. W. (2019). Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *The New England Journal of Medicine*, 381(17), 1644–1652.
31. Koren, S., Avšič-Županc, T., Drinovec, B., Marin, J. & Poljak, M. (2011). *Splošna medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi.
32. Lally, C., Jones, C., Farwell, W., Reyna, S. P., Cook, S. F. & Flanders, W. D. (2017). Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 175.

33. Lee, S., Lee, Y. J., Kong, J., Ryu, H. W., Shim, Y. K., Han, J. Y. & Chae, J. H. (2022). Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain and Development*, 44(4), 287–293.
34. Matthews, H., Hanison, J. & Nirmalan, N. (2016). “Omics”-Informed Drug and Biomarker Discovery: Opportunities, Challenges and Future Perspectives. *Proteomes*, 4(3), 28.
35. Matthews, D. W., Coleman, S., Razavi, H. & Izaret, J. (2022). The Payer License Agreement, or “Netflix model,” for hepatitis C virus therapies enables universal treatment access, lowers costs and incentivizes innovation and competition. *Liver International*, 42(7), 1503–1516.
36. Maziarz, R. T., Guérin, A., Gauthier, G., Heroux, J., Zhdanova, M., Wu, E. Q. & Chen, L. (2016). Five-year direct costs of acute lymphoblastic leukemia pediatric patients undergoing allogeneic stem cell transplant. *International Journal of Hematologic Oncology*, 5(2), 63–75.
37. Mazzoleni, R., & Nelson, R. R. (1998). Economic Theories about the Benefits and Costs of Patents. *Journal of Economic Issues*, 32(4), 1031–1052.
38. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. & Shell, R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology*, 78(7), 834.
39. Mintzberg, H. (2006). Patent nonsense: Evidence tells of an industry out of social control. *Canadian Medical Association Journal*, 175(4), 374–374.
40. Morgan, S. G., Thomson, P. A., Daw, J. R. & Friesen, M. K. (2013). Canadian policy makers’ views on pharmaceutical reimbursement contracts involving confidential discounts from drug manufacturers. *Health Policy*, 112(3), 248–254.
41. Mueller, C. & Flotte, T. R. (2008). Gene therapy for cystic fibrosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 35(3), 164–178.
42. Naveed, A. & Calderon, H. (2021). Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 26(5), 437–444.
43. Novartis. (2021, 18. junij). *New Zolgensma data demonstrate age-appropriate development when used presymptomatically and rapid, clinically meaningful efficacy in symptomatic children, even those with severe SMA at baseline*. Pridobljeno 22. marca 2022 iz <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/18/2249782/0/en/New-Zolgensma-data-demonstrate-age-appropriate-development-when-used-presymptomatically-and-rapid-clinically-meaningful-efficacy-in-symptomatic-children-even-those-with-severe-SMA-.html>
44. Novartis. (2019, 24. maj). *AveXis Announces Innovative Zolgensma® Gene Therapy Access Programs for US Payers and Families*. Pridobljeno 23. julija 2022 iz <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families>
45. Orkin, S. H. & Reilly, P. (2016). Paying for future success in gene therapy. *Science*, 352(6289), 1059–1061.

46. Papanikolaou, E. & Bosio, A. (2021). The Promise and the Hope of Gene Therapy. *Frontiers in Genome Editing*, 3, 618346.
47. Računsko sodišče Republike Slovenije, (2009,17. februar). *Urejenost področja zdravil v Republiki Sloveniji* [revizijsko poročilo]. Pridobljeno 3. novembra 2021 iz https://www.rs-rs.si/fileadmin/user_upload/revizija/789/Zdravila_RSP.pdf
48. Ruiz, S. (2013). Gene therapy approval process at EMA. *Clinical Therapeutics*, 35(8), e127.
49. Sagonowsky, E. (2021, 22. oktober). *Novartis has negotiated Zolgensma access for half of the European SMA population, exec says. How'd it get there?*. Pridobljeno 3. avgusta 2022 iz <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-europe-zolgensma-access-gene-therapy>
50. Scheller, E. L. & Krebsbach, P. H. (2009). Gene Therapy: Design and Prospects for Craniofacial Regeneration. *Journal of Dental Research*, 88(7), 585–596.
51. Senior, M. (2017). After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? *Nature Biotechnology*, 35(6), 491–492.
52. Shrank, W. H., Cox, E. R., Fischer, M. A., Mehta, J. & Choudhry, N. K. (2009). Patients' perceptions of generic medications. *Health Affairs (Project Hope)*, 28(2), 546–556.
53. Singer, A. J., Thode, H. C. & Hollander, J. E. (2000). Research Fundamentals: Selection and Development of Clinical Outcome Measures. *Academic Emergency Medicine*, 7(4), 397–401.
54. South, E., Cox, E., Meader, N., Woolacott, N. & Griffin, S. (2019). Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *PharmacoEconomics - Open*, 3(2), 151–161.
55. STA. (2019, 28. september). *Za zdravilo, kakršno potrebuje Kris, v Nemčiji plačala zdravstvena blagajna*. Pridobljeno 15. julija 2022 iz <https://www.sta.si/2681141/za-zdravilo-kakrsno-potrebuje-kris-v-nemciji-placala-zdravstvena-blagajna>
56. Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L. & Macek, T. A. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: The Phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*, 28(7), 1381–1389.
57. Škerjanec, S. & Primožič S. (2015, 17. junij). *Trg z zdravili: Regulacija in nadzor*. Pridobljeno 22. junija 2022 iz <https://www.tzslo.si/uploads/pr/1806/jazmp.pdf>
58. Tamimi, N. A. M. & Ellis, P. (2009). Drug Development: From Concept to Marketing! *Nephron Clinical Practice*, 113(3), c125–c131.
59. Touchot, N. & Flume, M. (2017). Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe. *Genes*, 8(2), 78.
60. Trusheim, M. R., Cassidy, W. M. & Bach, P. B. (2018). Alternative State-Level Financing for Hepatitis C Treatment-The „Netflix Model“. *JAMA*, 320(19), 1977–1978.
61. Waber, R. L., Shiv, B., Carmon, Z. & Ariely, D. (2008). Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*, 299(9), 1016–1017.

62. Wirtz, V. J., Hogerzeil, H. V., Gray, A. L., Bigdeli, M., de Joncheere, C. P., Ewen, M. A. & Reich, M. R. (2017). Essential medicines for universal health coverage. *The Lancet*, 389(10067), 403–476.
63. Wong, C. H., Li, D., Wang, N., Gruber, J., Conti, R. & Lo, A. (2021). *Estimating the Financial Impact of Gene Therapy in the U.S.* (Št. w28628; str. w28628). Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research.
64. Wong, C. H., Siah, K. W. & Lo, A. W. (2019). Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*, 20(2), 273–286.
65. World Health Organization. (2003). *Drugs and money: Prices, affordability, and cost containment* (7th ed). Amsterdam ; Washington, DC: Published on behalf of the World Health Organization Regional Office for Europe by IOS Press.
66. Wouters, O. J., McKee, M. & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844–853.
67. Zuluaga-Sanchez, S., Teynor, M., Knight, C., Thompson, R., Lundqvist, T., Ekelund, M. & Lloyd, A. (2019). Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics*, 37(6), 845–865.
68. Zupanek, T. (2014). *Presečna raziskava dogovorjenih cen zdravil v Republiki Sloveniji* (magistrsko delo). Ljubljana: Fakulteta za Farmacijo
69. ZZS. (brez datuma a). *Najvišje vrednosti za terapevtske skupine zdravil*. Pridobljeno 16. marca 2022 iz https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/terapevstke_skupine!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLI0M3I30C7IdFQF8tBh/
70. ZZS. (brez datuma b). *Razvrščanje zdravil na listo*. Pridobljeno 16. aprila 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_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N_Q08_S1CzA0cA90CggzNXIwNDM30C7IdFQG3UxjA/
71. ZZS. (2022, 4. april). *Letno poročilo ZZS 2021*. Pridobljeno 16. aprila 2022 iz <https://www.zzs.si/?id=126&detail=12ED7829B4BE74DCC12587F80044EABD>