

UNIVERZA V LJUBLJANI
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**ANALIZA DOSTOPNOSTI ZDRAVIL V SLOVENIJI GLEDE NA
LETO PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

Ljubljana, avgust 2022

TONJA PETROVIČ FRAS

IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisana Tonja Petrovič Fras, študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtorica predloženega dela z naslovom Analiza dostopnosti zdravil v Sloveniji glede na leto pridobitve dovoljenja za promet, pripravljene v sodelovanju s svetovalko izr. prof. dr. Petro Došenović Bonča

IZJAVLJAM

1. da sem predloženo delo pripravila samostojno;
2. da je tiskana oblika predloženega dela istovetna njegovi elektronski obliki;
3. da je besedilo predloženega dela jezikovno korektno in tehnično pripravljeno v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, kar pomeni, da sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev oziroma avtoric, ki jih uporabljam oziroma navajam v besedilu, citirana oziroma povzeta v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani;
4. da se zavedam, da je 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 pridobila vsa potrebna dovoljenja za uporabo podatkov in avtorskih del v predloženem delu in jih v njem jasno označila;
7. da sem pri pripravi predloženega dela ravnala v skladu z etičnimi načeli in, kjer je to potrebno, za raziskavo pridobila soglasje etične komisije;
8. da soglašam, da se elektronska oblika predloženega dela uporabi za preverjanje podobnosti vsebine z drugimi deli s programsko opremo za preverjanje podobnosti vsebine, ki je povezana s študijskim informacijskim sistemom članice;
9. da na Univerzo v Ljubljani neodplačno, neizključno, prostorsko in časovno neomejeno prenašam pravico shranitve predloženega dela v elektronski obliki, pravico reproduciranja ter pravico dajanja predloženega dela na voljo javnosti na svetovnem spletu preko Repozitorija Univerze v Ljubljani;
10. da hkrati z objavo predloženega dela dovoljujem objavo svojih osebnih podatkov, ki so navedeni v njem in v tej izjavi.

V Ljubljani, dne _____

Podpis študentke: _____

KAZALO

UVOD	1
1 POT ZDRAVILA DO UPORABNIKA	4
1.1 Dovoljenje za promet z zdravilom.....	5
1.1.1 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi s poudarkom na centraliziranem postopku Evropske agencije za zdravila.....	5
1.1.2 Primerjava postopkov pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom s strani Evropske agencije za zdravila in Ameriške agencije za hrano in zdravila.....	9
1.2 Dostopnost registriranega zdravila	10
2 POT ZDRAVILA DO UPORABNIKA V SLOVENIJI	11
2.1 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji	13
2.2 Določitev cene zdravila v Sloveniji.....	14
2.3 Razvrščanje zdravila na listo v Sloveniji	17
2.4 Drugi pristopi za obvladovanje javnih izdatkov za zdravila v Sloveniji	19
3 DOSTOPNOST NOVIH ZDRAVIL V EVROPI	21
3.1 Razkorak med registracijo in dostopnostjo novega zdravila.....	21
3.2 Dejavniki, ki vplivajo na dostopnost zdravil v evropskih državah	23
3.2.1 Kompleksnost in posebnosti nacionalnih regulativnih ureditev	23
3.2.1.1 Določanje cen zdravil	25
3.2.1.2 Določanje povračil za zdravila.....	27
3.2.1.3 Regulacija zdravil z visokimi cenami.....	30
3.2.1.4 Primerjava evropskih držav z vidika odločanja o ceni in povračilu stroškov za zdravilo.....	32
3.2.2 Cenovna povezanost evropskih trgov.....	35
3.2.3 Obseg razpoložljivih finančnih sredstev za zdravstveno varstvo	36
3.2.4 Heterogene cene zdravil na evropskih trgih	38
3.2.5 Vloga in obseg vzporedne trgovine z zdravili.....	42
3.2.6 Nacionalna kulturna raznolikost.....	46
3.2.7 Raznolika tržna privlačnost evropskih trgov	47
3.2.8 Izkušnost in zmogljivost farmacevtskih podjetij	50
3.2.9 Stopnja konkurence	51
3.2.10 Stopnja inovativnosti novega zdravila.....	52

4	REGISTRACIJA NOVIH ZDRAVIL V EVROPI	55
5	DOSTOPNOST NOVIH ZDRAVIL V SLOVENIJI	60
5.1	Analiza dostopnih novih zdravil slovenskim pacientom	61
5.1.1	Analiza števila dostopnih novih zdravil v Sloveniji.....	61
5.1.2	Analiza registracijskih postopkov dostopnih novih zdravil v Sloveniji.....	63
5.1.3	Analiza indikacijskih področij dostopnih novih zdravil v Sloveniji	66
5.1.4	Analiza razvrstitve dostopnih novih zdravil na liste v Sloveniji.....	68
5.2	Analiza zamude pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji	70
5.2.1	Nova zdravila z najmanjšo zamudo pri dostopnosti v Sloveniji	72
5.2.2	Nova zdravila z največjo zamudo pri dostopnosti v Sloveniji.....	74
5.2.3	Zamuda pri dostopnosti v Sloveniji glede na vrsto novega zdravila.....	74
5.2.4	Zamuda pri dostopnosti v Sloveniji glede na režim predpisovanja oziroma izdajanja novega zdravila	77
5.3	Nova zdravila, ki so nedostopna slovenskim pacientom	79
6	V RAZMERAH NEDOSTOPNOSTI ZDRAVILA NA SLOVENSKEM TRGU	81
	SKLEP	83
	LITERATURA IN VIRI	91
	PRILOGE	101

KAZALO TABEL

Tabela 1: Različni registracijski postopki	6
Tabela 2: Vrste vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom	65
Tabela 3: Zdravila, ki niso več dostopna zaradi prenehanja veljavnosti dovoljenja za promet	79

KAZALO SLIK

Slika 1: Pot novega zdravila, ki ga je ocenila agencija EMA	4
Slika 2: Časovni prikaz ocenjevanja vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku	8
Slika 3: Proces odločanja o dostopnosti zdravil v Sloveniji	12
Slika 4: Struktura končne cene zdravila na recept	16
Slika 5: Izdatki za zdravila predpisana na recept v milijonih evrov v obdobju 2010–2020 in delež izdatkov za draga zdravila v skupnih izdatkih.....	19

Slika 6: Stopnja dostopnosti inovativnih zdravil v evropskih državah (2016–2020).....	22
Slika 7: Cenovna konkurenca zaradi vzporednega uvoza in domino učinek	44
Slika 8: Primerjava velikosti trga in časa do dostopnosti novih zdravil.....	48
Slika 9: Število vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku med letoma 2011 in 2020	55
Slika 10: Prikaz zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje, in zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet (2011–2021)	57
Slika 11: Prikaz registriranih zdravil glede na leto pridobitve pozitivnega mnenja.....	59
Slika 12: Postopek določitve dostopnih novih zdravil v Sloveniji.....	61
Slika 13: Dostopna nova zdravila v Sloveniji po letih registracije (2011–2021).....	63
Slika 14: Dostopna nova zdravila v Sloveniji, razdeljena glede na 1. raven ATC klasifikacijskega sistema po letih registracije	67
Slika 15: Prva razvrstitev dostopnih novih zdravil na liste med letoma 2011 in 2020 po letih registracije	68
Slika 16: Srednji čas do dostopnosti novih zdravil v Sloveniji med letoma 2011 in 2020 po letih registracije	71
Slika 17: Srednji čas do dostopnosti inovativnih zdravil in generikov v Sloveniji.....	74
Slika 18: Srednji čas do dostopnosti zdravil na recept, bolnišničnih in ampuliranih zdravil	78

KAZALO PRILOG

Priloga 1: Tabela značilnosti evropskih farmacevtskih trgov.	1
Priloga 2: Tabela prvih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.	4
Priloga 3: Tabela prvih petih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.	5
Priloga 4: Tabela zadnjih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.....	9

SEZNAM KRATIC

angl. – angleško

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična

AMNOG – (angl. Act on the Reform of the Market for Medicinal Products); Zakon o reformi trga z zdravili

BDP – bruto domači proizvod

CBZ – Centralna baza zdravila

CHMP – (angl. The Committee for Medicinal Products for Human Use); Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini

EFPIA – (angl. European Federation of Pharmaceutical Industries Associations); Evropska zveza farmacevtske industrije in združenj

EGP – Evropski gospodarski prostor

EMA – (angl. European Medicines Agency); Evropska agencija za zdravila
EPAR – (angl. European public assessment report); Evropsko javno poročilo o oceni zdravila
ERP – (angl. External Reference Pricing); sistem zunanje primerjave cen
EU – Evropska unija
FDA – (angl. Food and Drug Administration); Ameriška agencija za hrano in zdravila
ICER – (angl. Incremental Cost-Effectiveness Ratio); inkrementalno razmerje med prirastnimi stroški in prirastnimi učinki
JAZMP – Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
NDC – najvišja dovoljena cena
NPV – najvišja priznana vrednost
PEC – proizvajalčev element cene
PPRS – angl. Pharmaceutical Price Regulation Scheme
W.A.I.T. – angl. Patients Waiting to Access Innovative Therapies
ZZVZZ – Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju
ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
ZDA – Združene države Amerike

UVOD

Vsa zdravila morajo imeti dovoljenje za promet, preden jih je mogoče tržiti in so na voljo pacientom v Evropi. Evropski regulativni sistem za zdravila oblikujejo Evropska komisija, Evropska agencija za zdravila in približno 50 nacionalnih regulativnih organov iz evropskega prostora (EMA, 2016). Evropski regulativni sistem je zaradi te mreže edinstven in precej zapleten. Za zaščito javnega zdravja in zagotovitev razpoložljivosti visokokakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil za evropske državljane je treba zdravila registrirati, preden jih je mogoče dati v promet v Evropi. Vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom vložijo proizvajalec oziroma sponzor novega zdravila in z njo zaprosijo za dovoljenje za prihod zdravila na trg. Evropski sistem ponuja različne poti za takšno registracijo. Za zdravila za uporabo v humani medicini poznamo štiri različne registracijske postopke, in sicer centralizirani, decentralizirani, nacionalni postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem (Chakraborty, 2019). V primeru centraliziranega postopka znanstveni odbor Evropske agencije za zdravila po končanih laboratorijskih in kliničnih testiranjih izvede obsežno znanstveno oceno pridobljenih podatkov in poda neodvisna priporočila o novih zdravilih za humano uporabo. Če so koristi zdravila večje od z njim povezanih tveganj, Evropska agencija za zdravila poda pozitivno mnenje za zdravilo in ga priporoči Evropski komisiji za registracijo. Ko Evropska komisija izda dovoljenje za promet, se novo zdravilo lahko trži v državah članicah Evropske unije in državah Evropskega gospodarskega prostora (EMA, brez datuma a).

Za uvedbo novega zdravila na trg je torej potrebna registracija zdravila, ki pa še ne zadostuje za zagotovitev dostopnosti registriranega zdravila pacientom oziroma uporabnikom. Za zagotavljanje dostopnosti novega zdravila je treba sprejeti odločitve o ceni novega zdravila in povrnitvi stroškov za zdravilo, kar poteka na nacionalni ravni (Kanavos in drugi, 2011). Med pridobitvijo dovoljenja za promet in zagotovljeno dostopnostjo novega zdravila pa obstaja časovni zamik. Ta zamik oziroma zamudo pri dostopnosti novih zdravil v Evropi je že raziskovala Evropska zveza farmacevtskih industrij in združenj. Slednja zastopa farmacevtsko industrijo v Evropi, njeni člani pa so nacionalna industrijska združenja iz več kot 30 evropskih držav in preko 40 vodilnih farmacevtskih podjetij. Njihova glavna naloga je spodbujati tehnološki in gospodarski razvoj farmacevtske industrije v Evropi ter pripomoči k čim boljši oskrbi trga s farmacevtskimi izdelki, ki izboljšujejo zdravje ljudi (EFPIA, brez datuma a). V okviru svojega poslanstva so v sodelovanju z organizacijo IQVIO izvedli študijo z naslovom EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator. »W.A.I.T.« indikator predstavlja obdobje, ko pacienti čakajo na dostop do inovativnih terapij (angl. Waiting to Access Innovative Therapies). Ta indikator predstavlja merilo stopnje dostopnosti novih inovativnih zdravil in zamude pri dostopnosti le-teh v evropskih državah. Stopnja dostopnosti je merjena s številom novih inovativnih zdravil, ki so dostopna pacientom v evropskih državah, in povprečnim časom od pridobitve dovoljenja za promet do dostopa pacientov do zdravila. Slednji je merjen s številom dni, ki so pretekli od datuma izdaje dovoljenja za promet z zdravilom do dneva zaključka upravnih postopkov po pridobitvi

dovoljenja za promet. Rezultati raziskave kazalnika W.A.I.T. za leto 2020 so potrdili velike razlike med evropskimi državami v zagotavljanju številčnega in hitrega dostopa pacientov do inovativnega zdravljenja (EFPIA, 2021a). Zamude pri dostopnosti novih zdravil in pomanjkanje oziroma nedostopnost zdravil na trgu lahko škodujejo tako pacientom kot farmacevtskim podjetjem. Predpostavimo lahko, da je vzrokov za zamude več; vključno z zapoznelim ocenjevanjem možnosti vstopa na trg z novim zdravilom, s specifičnimi regulativnimi zahtevami za dokaze, ki podpirajo učinkovitost, kakovost in varnost novega zdravila, ter različnimi nacionalnimi odločitvami o oblikovanju cene in povračila za novo zdravilo (Vintura, 2020). Ne glede na razloge so zamude pri dostopnosti novih zdravil škodljive in vse več je pozivov, da se vsi deležniki v zdravstvenem sistemu združijo, da bi rešili izzive glede dostopa Evrope do novih zdravil (Moll, 2019). Kam pa se v vsem tem uvršča Slovenija? Izkazalo se je, da je dostopnost do novih inovativnih zdravil v Sloveniji tik nad evropskim povprečjem, srednji čas do dostopnosti inovativnih zdravil pa za slovenske paciente znaša več kot 1,3 leta (EFPIA, 2021a).

Da bi dobili obširnejšo in hkrati podrobnejšo predstavo o dostopnosti novih zdravil v Sloveniji, smo analizirali centralno registrirana nova zdravila v daljšem časovnem obdobju. Analizo novih zdravil smo začeli že pri prejetju pozitivnega mnenja s strani Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini, ki se je nato preko pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku nadaljevala v analizo zagotavljanja dostopnosti novih zdravil slovenskim pacientom. Poleg inovativnih zdravil, za katera je uporaba centraliziranega postopka registracije obvezna, smo vključili še ostala zdravila, ki so bila registrirana po tem postopku. Tako je namen magistrskega dela pripraviti primerjalno analizo dostopnosti novih zdravil za uporabo v humani medicini v Evropi in Sloveniji, opredeliti časovni zamik od pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom do dostopnosti na slovenskem trgu za registrirana nova zdravila po centraliziranem postopku ter določiti posledice povečevanja zamude do dostopnosti novih zdravil za slovenske paciente in slovenski zdravstveni sistem. Cilji magistrskega dela so:

- preučiti zdravila, ki so prejela pozitivno mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini Evropske agencije za zdravila v obdobju med letoma 2011 in 2020;
- določiti stopnjo dostopnosti in zamude pri dostopnosti novih zdravil za uporabo v humani medicini v Sloveniji;
- opredeliti dejavnike, ki vplivajo na stopnjo dostopnosti in zamude pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji in drugih evropskih državah;
- raziskati, kakšne možnosti zdravljenja imajo pacienti v Sloveniji, če zdravila (še) ni na slovenskem trgu.

V magistrskem delu smo skušali odgovoriti na naslednja raziskovalna vprašanja:

- Kaj vpliva na dostopnost novih zdravil v evropskih državah?
- Kakšne so zamude pri centraliziranem postopku registracije novih zdravil?
- Kakšna je dostopnost novih zdravil v Sloveniji, ki so registrirana po centraliziranem postopku, ter zakaj nekatera zdravila niso dostopna na slovenskem trgu?

- Ali so se zamude pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji v obdobju 2011–2020 povečevale?

Magistrsko delo smo razdelili v tri sklope. Prvi sklop obsega teoretično podlago, drugi zajema rezultate študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 in ugotovitve iz strokovne literature, tretji pa našo analizo registriranih in dostopnih novih zdravil v Sloveniji.

V prvem, teoretičnem delu smo uporabljali deskriptivno (opisno) metodo raziskovalnega dela. Teoretična osnova je temeljila tako na domači kot tuji strokovni literaturi, ki se navezuje na tematiko magistrskega dela. Podali smo pregled institucionalnega ozadja, predstavili različne postopke pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi, s poudarkom na centraliziranem postopku in vlogi Evropske agencije za zdravila pri zagotavljanju dostopnosti učinkovitih, kakovostnih in varnih zdravil. Predstavili smo, kaj se dogaja z novim zdravilom, preden je dostopno na slovenskem trgu, torej nacionalni postopek določanja cene zdravila in povračila stroškov oziroma razvrščanje zdravil na listo.

V drugem sklopu magistrskega dela smo nadaljevali s predstavitvijo rezultatov študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a). S pomočjo strokovne literature in znanstvenih člankov smo iskali razloge za velike razlike v dostopnosti inovativnih zdravil v Evropi. Skušali smo identificirati potencialne dejavnike, ki vplivajo na dostopnost in zamude inovativnih zdravil v evropskih državah.

Tretji sklop smo razdelili na dva dela. Prvi empirični del magistrskega dela zajema analizo podatkov o zdravilih za uporabo v humani medicini, ki so prejela pozitivno mnenje s strani Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini v obdobju med letoma 2011 in 2020 ter kasneje pridobila dovoljenje za promet v Evropi po centraliziranem postopku. Podatke o novih zdravilih smo pridobili iz Evropskega javnega poročila o oceni vsakega zdravila (EMA, brez datuma e). Analizirali smo registrirana nova zdravila po letu pridobitve dovoljenja za promet in ocenjevali učinkovitost centraliziranega postopka registracije. V drugem empiričnem delu pa smo analizirali dostopnosti in zamude pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji. Dostopnosti zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje med letoma 2011 in 2020, smo ovrednotili na podlagi podatkov iz Centralne baze zdravil (CBZ, brez datuma). Zdravila smo razvrstili v različne skupine, da smo lahko analizirali in ocenili, katere značilnosti novih zdravil vplivajo na njihovo dostopnost v Sloveniji.

V sklepu magistrskega dela smo interpretirali rezultate analize dostopnosti novih zdravil v Sloveniji ter podali možne rešitve za optimizacijo evropskega registracijskega postopka in nacionalnih upravnih postopkov, ki jih mora preiti novo zdravilo, da postane dostopno evropskim pacientom.

1 POT ZDRAVILA DO UPORABNIKA

Razvoj novega zdravila je dolg, zapleten in tvegan proces brez zagotovljenega uspeha. Slika 1 prikazuje pot novega zdravila za uporabo v humani medicini, ki je prek Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency, v nadaljevanju EMA) pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku. Prvi korak na poti do uporabnika so raziskave in razvoj samega zdravila. V najzgodnejši fazi je treba razumeti bolezen in možnosti vpliva nanjo ter identificirati molekule ali spojine za razvoj, ki lahko postanejo zdravilna učinkovina in izboljšajo življenja mnogih pacientov. Le ena izmed mnogih identificiranih molekul bo odobrena s strani regulativnih organov in predpisovana pacientom s strani zdravnikov. Tekom razvoja zdravila lahko agencija EMA poda smernice in usmeritve glede najboljših metod in zasnov študij, katerih rezultat bodo zanesljive informacije o delovanju zdravila in njegovi varnosti (EMA, 2020). Obetavne nove zdravilne učinkovine nato napredujejo v predklinična testiranja, kjer ugotavljamo njihovo varnost za uporabo pri ljudeh s pomočjo celičnih ali računalniških modelov. Nadalje njihovo varnost in učinkovitost ter koristi in tveganja preskušamo v okviru kliničnih preskušanj. Klinično preskušanje je običajno tristopenjski proces. Začne se s prvo fazo in majhnim preskušanjem na zdravih prostovoljcih, nato se nadaljuje v vse večje preskušanje v fazi dve in fazi tri, ki vključujeta na tisoče pacientov in se izvajata v več regijah in državah. Po uspešno zaključenem kliničnem preskušanju rezultate, s katerimi dokazujemo učinkovitost, varnost in kakovost novega zdravila, skupaj s podatki o proizvodnem procesu zdravila posredujemo regulativnim agencijam. To predstavlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, ki omogoča uvedbo zdravila v promet in dostopnost novega zdravila pacientom. Tudi po pridobitvi dovoljenja za promet in prihodu na trg je novo zdravilo pod strogim nadzorom. V postopku farmakovigilance spremljamo paciente, ki prejemajo zdravilo več mesecev in let po tem, ko je že na trgu, kar je ključnega pomena za odkrivanje neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo. Dolžnost imetnika dovoljenja za promet z zdravilom pa je neprestano spremljanje in zbiranje podatkov o varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravila, ki so nato dostopni regulativnim organom (EFPIA, brez datuma b). Z vidika namena naše analize dostopnosti novih zdravil v Sloveniji sta ključna dva koraka na poti novega zdravila do uporabnika. To sta pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zagotavljanje dostopnosti novega zdravila, ki ju bomo podrobneje predstavili v nadaljevanju.

Slika 1: Pot novega zdravila, ki ga je ocenila agencija EMA



Prirejeno po agenciji EMA (2020).

1.1 Dovoljenje za promet z zdravilom

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kar imenujemo tudi registracija zdravila, je praviloma temeljni pogoj, ki mora biti izpolnjen, preden je zdravilo na voljo na trgu in se lahko začne odločanje o oblikovanju cene ali povračila stroškov za zdravilo ter je tako tradicionalno prvi regulativni korak na farmacevtskem trgu. Postopek pridobitve dovoljenja za promet je namenjen preverjanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti novih zdravil in ga izvajajo pristojni organi na nacionalni ali evropski ravni (Panteli in drugi, 2016).

1.1.1 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi s poudarkom na centraliziranem postopku Evropske agencije za zdravila

Za prihod novega zdravila na evropski trg moramo zanj pridobiti dovoljenje za promet. Predlagatelj, fizična oziroma pravna oseba s sedežem znotraj evropskega prostora, lahko takšno dovoljenje pridobi preko registracijskega postopka, ki ga sproži z oddajo vloge, v kateri dokazuje kakovost, varnost in učinkovitost obravnavanega zdravila. Dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda pristojni organ države članice Evropske unije (v nadaljevanju EU) ali Evropska komisija na podlagi mnenja agencije EMA. Poznamo štiri različne postopke za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v evropskem prostoru, in sicer:

- *Decentralizirani postopek* je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom, ki se začne hkrati v referenčni in zadevnih državah članicah EU. Obvezen je za nova zdravila, ki jih ne obravnavamo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v EU ter bodo na trgu v več kakor eni državi članici (JAZMP, brez datuma a).
- *Nacionalni postopek* je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom, za katero ni obvezen centralizirani postopek in bo pridobilo dovoljenje za promet le v izbrani državi članici. Za pridobitev nacionalnega dovoljenja za promet moramo vlogo vložiti pri pristojnem organu države. Vsaka država ima svoje postopke za pridobitev dovoljenja z zdravilom (Chakraborty, 2019). Medtem ko nova, inovativna zdravila v glavnem oceni agencija EMA in jih odobri Evropska komisija, pa je večina generičnih zdravil in zdravil, ki so na voljo brez recepta, ocenjenih in odobrenih na nacionalni ravni države članice. Tudi številna starejša zdravila, ki so danes na voljo, so bila odobrena na nacionalni ravni, saj so prišla na trg, preden je bila ustanovljena agencija EMA (EMA, brez datuma a).
- *Postopek z medsebojnim priznavanjem* je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v eni državi članici EU in zaprosi za priznanje dovoljenja v drugih, zadevnih državah EU. Obvezen je za zdravila, ki jih ne obravnavamo po centraliziranem ali decentraliziranem postopku in bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU (JAZMP, brez datuma a). Dopušča tudi, da se države zanašajo na znanstvene ocene drugih držav članic (EMA, 2016). Če pride do nesoglasij, se pravi, če katera izmed zadevnih držav članic nasprotuje izdaji dovoljenja za promet z

zdravilom, se sproži arbitrarni postopek pri agenciji EMA, kar vodi do centralizirane odločitve (Haubenreisser & Harvey-Allchurch, 2015).

- *Centralizirani postopek* je podrobneje predstavljen v nadaljevanju.

Štiri registracijske postopke lahko razdelimo na tri nacionalne poti in eno evropsko centralizirano pot do pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. V tabeli 1 so prikazane glavne značilnosti in razlike med registracijskimi postopki. Pravila in zahteve, ki veljajo za zdravila v evropskem prostoru, pa so enake, ne glede na način pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom (EMA, 2016). Izbira postopka registracije novega zdravila je lahko odvisna od številnih dejavnikov, kot so vrsta novega zdravila, zgodovina registracije v evropskem prostoru ter regulativne in tržne strategije ali celo preference podjetja (Haubenreisser & Harvey-Allchurch, 2015).

Tabela 1: Različni registracijski postopki

Postopek	Uporaba	Prednost	Slabost
<i>Decentralizirani</i>	Za zdravila, ki ne spadajo v področje uporabe centraliziranega postopka, še niso registrirana v EU in bodo na trgu v več državah članicah.	Hkratno dovoljenje za promet v številnih državah EU.	Zavrnitev vloge lahko vpliva na številne države.
<i>Nacionalni</i>	Za zdravila, ki ne spadajo v področje uporabe centraliziranega postopka in bodo registrirana v posamezni državi.	Če je vloga zavrnjena v eni državi, lahko še vedno pridobi dovoljenje v drugih državah. Pristojbine so dostopne tudi za majhna podjetja. Prihranki pri stroških prevoda vloge v angleščino ali druge jezike. Predstavlja osnovo za postopek z medsebojnim priznavanjem, če namerava predlagatelj uvesti zdravilo v druge države članice.	Za vsako državo je potrebna ločena vloga. Ni ustrezen za nekatere vrste zdravil. Morda so potrebne specifične zahteve in formati.
<i>Z medsebojnim priznavanjem</i>	Za zdravila, ki ne spadajo v področje uporabe centraliziranega postopka, so že registrirana v EU in bodo na trgu v več državah članicah.	Lahko je učinkovitejši kot nacionalni postopek, saj pozitiven rezultat vodi do odobritve v številnih državah. Predlagatelj izbere države, kjer bo zdravilo registrirano; ni nujno, da so vse države EU, s čimer se zmanjšajo potencialni stroški uvedbe.	Posamezne nacionalne odobritve lahko postopke podaljšajo. Zavrnitev vloge lahko vpliva na številne države.
<i>Centralizirani</i>	Za biološka zdravila in druga zdravila, za katera uporabljajo visokotehnološke postopke; zdravila za napredno zdravljenje; zdravila za HIV/AIDS, raka, diabetes, nevrodegenerativne bolezni, avtoimunske ali druge disfunkcije in virusne bolezni; zdravila sirote in druge nove aktivne snovi.	Enotna vloga, ki velja v državah EU in EGP. Treba je oddati le eno prijavo.	Zavrnitev vloge vpliva na dostop do evropskega trga.

Vir: Chakraborty (2019) in Credevo (2021).

Centralizirani postopek je podrobneje predstavljen zaradi pomembnosti postopka za našo analizo dostopnosti novih zdravil v Sloveniji, saj smo v analizo vključili zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku. Centralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z novim zdravilom, ki ga izda Evropska

komisija (JAZMP, brez datuma a). S centraliziranim postopkom na podlagi enega ovrednotenja vloge pridobimo centralizirano dovoljenje za promet z zdravilom, veljavno v evropskem prostoru. Postopek registracije sprožimo s predložitvijo enotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet pri agenciji EMA. Za različna zdravila se vloga razlikuje, kar bomo podrobneje prikazali v poglavju 5.1.2 (EMA, 2016).

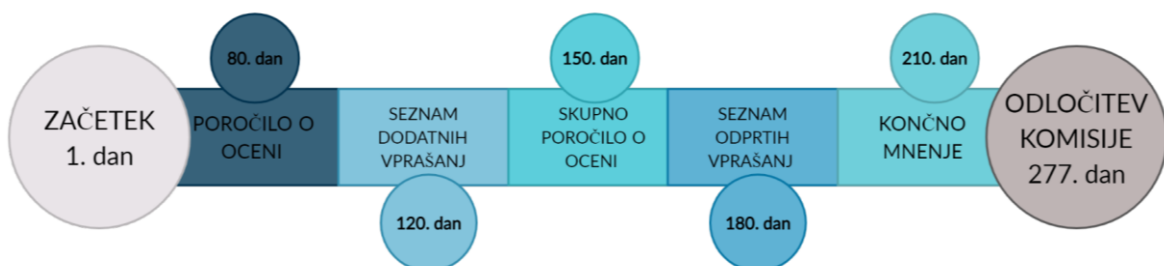
Agencija EMA, ustanovljena leta 1995, danes s sedežem v Amsterdamu, je neodvisna, decentralizirana agencija EU, pristojna za znanstveno vrednotenje, nadzor in spremljanje varnosti zdravil, ki jih farmacevtska podjetja razvijejo in tržijo v evropskem prostoru (EMA, brez datuma b). Strukturirana je kot mrežno telo in predstavlja vmesnik za sodelovanje in usklajevanje dejavnosti držav članic v zvezi z zdravili. Deluje neodvisno, odprto in pregledno ter pri pripravi znanstvenih priporočil upošteva najvišje standarde. Ima znanstveni sekretariat približno 800 visoko usposobljenih izkušenih znanstvenikov in številne strokovnjake iz cele Evrope, ki z agencijo EMA sodelujejo kot člani sedmih znanstvenih odborov in številnih delovnih skupin. Ena njihovih glavnih nalog pa je usklajevanje in združevanje strokovnega znanja in virov, ki jih imajo na razpolago s strani držav članic (Haubenreisser & Harvey-Allchurch, 2015).

Agencija EMA izpolnjuje svoje pristojnosti tako, da spodbuja razvoj zdravil in njihovo dostopnost, ocenjuje vloge za pridobitev dovoljenja za promet, nadzira varnost zdravil skozi celoten življenjski cikel in zagotavlja informacije zdravstvenim delavcem in pacientom. V okviru evropske regulativne mreže za zdravila tesno sodeluje z nacionalnimi regulativnimi organi evropskih držav in Evropsko komisijo. Z registracijo in nadzorovanjem zdravil spodbuja zdravje ljudi ter živali v EU in Evropskem gospodarskem prostoru (v nadaljevanju EGP). Farmacevtska podjetja pri agenciji EMA predložijo vlogo za pridobitev enotnega dovoljenja za promet po centraliziranem postopku, ki ga izda Evropska komisija. Na podlagi izdanega enotnega dovoljenja pa lahko zdravila tržijo v evropskem prostoru (EMA, brez datuma a). V okviru agencije EMA deluje Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, v nadaljevanju CHMP), ki za predloženo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet izvede znanstveno vrednotenje vloge in poda svoje priporočilo Evropski komisiji. Komisija na podlagi strokovne ocene agencije EMA odobri, zavrne, spremeni ali začasno odvzame dovoljenje za promet z zdravilom. Dovoljenje za promet, ki ga izda Evropska komisija po centraliziranem postopku, velja v vseh državah članicah EU in državah EGP, to je na Islandiji, v Lihtenštajnu in na Norveškem. Uporaba centraliziranega postopka je obvezna za večino inovativnih zdravil, za biološka zdravila, pridobljena z biotehnološkimi postopki, za zdravila, namenjena zdravljenju okužb s HIV, rakavih obolenj, sladkorne bolezni in nevrodegenerativnih, avtoimunskih in virusnih bolezni, za napredna zdravljenja, kot so genska terapija, terapija s somatskimi celicami ali tkivni inženiring ter za zdravila sirote, ki so namenjena zdravljenju redkih bolezni (EMA, 2016). Agencija EMA za vsako novo zdravilo za uporabo v humani ali veterinarski medicini, ki je na podlagi ocene agencije EMA prejelo dovoljenje za promet oziroma je bilo zanj dovoljenje za promet zavrnjeno, izda Evropsko javno poročilo o oceni zdravila (angl.

European public assessment report, v nadaljevanju EPAR). Poročilo je javni dokument, katerega namen je pojasniti razloge za odločitev CHMP. Vključuje izčrpen povzetek podatkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, ki jih je predložil predlagatelj, ter ocene in zaključke s strani CHMP. EPAR se redno posodablja skozi celoten življenjski cikel zdravila, ko je na voljo več podatkov, dodatne nove indikacije, opozorila na etiketi in podobno (Haubenreisser & Harvey-Allchurch, 2015).

Kot smo že predstavili, se pridobitev dovoljenja za promet po centraliziranem postopku začne z oddajo vloge agenciji EMA, ki je v procesu registracije odgovorna za validacijo in znanstveno oceno vloge. Časovni potek postopka ocenjevanja vloge prikazuje slika 2. Postopek ocenjevanja vloge za novo zdravilo lahko traja do 210 aktivnih dni, kar predstavlja trajanje brez prekinitve. Prekinitve se vseeno lahko zgodi, kar imenujemo zaustavitev ure. Ura se navadno ustavi najmanj dvakrat; prvič po 120. dnevu, ko predlagatelj pripravi odgovore na vprašanja, ki jih zastavi CHMP, drugič pa po 180. dnevu, ko CHMP zopet sestavi seznam vprašanj ali potrebnih pojasnil, ki jih mora obravnavati predlagatelj. Prva zaustavitev ure traja običajno 3–6 mesecev, druga pa 1–3 mesece. Znotraj obdobja 210 dni oziroma aktivnih dni strokovnjaki agencije EMA ocenjujejo dokaze, ki jih je predložil predlagatelj v podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet. To zajema ocenjevanje koristi in tveganja novega zdravila, ocenjevanje informacij o zdravilu, načrt za obvladovanje tveganj in potrebe po nadaljnjih študijah varnosti ali učinkovitosti. CHMP po končanem ocenjevanju poda mnenje o zdravilu do 210. dne, na splošno pa ocenjevanje novega zdravila s prekinitvami traja približno eno leto. Na zahtevo lahko CHMP skrajša časovni okvir ocenjevanja na 150 dni, če predlagatelj predloži zadostno utemeljitev za pospešeni postopek ocenjevanja, ki ga bomo podrobneje predstavili v poglavju 3.2.10. Na podlagi mnenja CHMP pa nato Evropska komisija sprejme svojo odločitev o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, običajno v 67 dneh (EMA, brez datuma c).

Slika 2: Časovni prikaz ocenjevanja vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku



Prirajeno po agenciji EMA (brez datuma c).

1.1.2 Primerjava postopkov pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom s strani Evropske agencije za zdravila in Ameriške agencije za hrano in zdravila

V svetovnem merilu največji delež novih zdravil in medicinskih pripomočkov preiskujejo in odobrijo v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA) in v EU. Čeprav imajo regulativni sistemi v ZDA in EU skupne cilje ter tudi veliko podobnosti, pa različna zgodovina regulative zdravil prispeva k pomembnim regulativnim neenakostim. Cilji regulativnega sistema za zdravila in medicinske pripomočke so zagotavljanje varnosti in učinkovitosti le-teh, obenem pa tudi zagotavljanje hitre dostopnosti inovativnih terapij s čim hitrejšim preiskovalnim in regulativnim postopkom. Uravnoteženje teh ciljev je veliki meri globalna pristojnost Ameriške agencije za hrano in zdravila v ZDA (angl. Food and Drug Administration, v nadaljevanju FDA) ter nacionalnih in regulativnih organov v EU (Van Norman, 2016).

Agencija EMA deluje v številnih mednarodnih forumih in ima dogovore o zaupnosti z različnimi organi po vsem svetu. Od teh je najpomembnejši odnos evropske agencije EMA z ameriško agencijo FDA, tako strateško kot operativno. Leta 2003 sta agenciji EMA in FDA podpisali sporazum, ki je bil nato leta 2010 podaljšan za nedoločen čas. Sporazum določa, katere informacije si agenciji lahko izmenjujeta, zlasti glede tekočih ocenjevanj in pomislekov glede varnosti zdravil. Prav tako si lahko agenciji EMA in FDA izmenjujeta osebe in opazujeta delo znanstvenih odborov druga druge. Sporazum tako omogoča učinkovito izmenjavo informacij in boljše razumevanje delovanja agencij ter spodbuja konvergenco (Haubenreisser & Harvey-Allchurch, 2015).

ZDA se sicer zanašajo na strogo centralizirani postopek, ki ga vodi ena agencija, FDA. Medtem ko ima agencija FDA prednosti centralizacije in skupnih pravil, EU ureja registracijo zdravil preko mreže centraliziranih in decentraliziranih oziroma nacionalnih organov v vseh državah članicah. Številni koraki v postopku registracije novih zdravil v EU so podobni postopkom agencije FDA. Predlagatelj novega zdravila najprej pridobi dovoljenje za uporabo zdravila v kliničnih preskušanjih. Po uspešnih kliničnih preskušanjih pa registracija novih zdravil v ZDA poteka po centralizirani poti, medtem ko lahko pridobitev dovoljenja za promet v EU poteka na štiri različne načine (Van Norman, 2016).

Med ameriškim in evropskim postopkom je precej podobnosti in razlik registracije novih zdravil, dva dejavnika pa posebno izstopata. To sta čas, potreben za registracijo zdravil, in preglednost neobjavljenih podatkov o preskušanjih zdravil (Van Norman, 2016). Downing, Zhang in Ross (2017) so ugotovili, da agencija EMA v primerjavi z ameriško agencijo FDA odobri manj zdravil in potrebuje več časa za pregled in oceno vlog ter končno odobritev dovoljenja. Med leti 2011 in 2015 je agencija FDA registrirala 170 novih zdravil, agencija EMA pa 144. Od 142 zdravil, ki sta jih odobrili obe agenciji, je bil srednji čas regulativnega postopka 303 dni za agencijo FDA in 369 dni za agencijo EMA. Podobne ugotovitve je pokazala primerjalna študija novih zdravil, registriranih s strani agencij FDA in EMA. Od leta 2007 do 2016 je na splošno agencijo FDA prva odobrila dve tretjini novih zdravil. Pri

novih registriranih zdravil so se pokazale tudi razlike v indikacijah istega zdravila. Tako razhajanja v značilnostih in času odobritve novih zdravil ostajajo, kljub trenutnim prizadevanjem za uskladitev mednarodnih predpisov o zdravilih (Zeukeng, Seoane-Vazquez & Bonnabry, 2018).

1.2 Dostopnost registriranega zdravila

Dostopnost in zamuda pri dostopnosti novih zdravil je lahko draga tako za paciente kot za proizvajalce zdravil. Izpadle zdravstvene koristi za paciente zaradi zamud pri uvedbi zdravila so predvidoma večje za zdravila z novo zdravilno učinkovino, ki so bolj inovativna v smislu zagotavljanja novih terapij ali predstavljajo bistveno izboljšanje alternativnih terapij, predvsem če je novo zdravilo stroškovno učinkovito glede na razpoložljive alternative. V kolikor zamuda odraža resnično negotovost glede tega, ali je novo zdravilo stroškovno učinkovito in ali ima primerno ceno glede na razpoložljiv proračun zdravstvenega sistema vsake države, vseeno obstaja nekaj koristi, če zamuda pri dostopnosti pomaga rešiti te težave, za izravnavo stroškov izpadlih koristi za paciente. Zamuda je draga tudi za proizvajalca, ker obdobje patentne zaščite zdravila teče naprej, ne glede na to, ali je zdravilo na trgu ali ne. Inovativna nova zdravila predstavljajo izum in so zato zaščitena s patentom. Patent zagotavlja zaščito inovativnega zdravila za obdobje 20 let od prvotne odobrene patentne vloge novega zdravila (Danzon, Wang & Wang, 2005). Po pridobitvi patentne zaščite za novo zdravilno učinkovino traja običajno od 8 do 12 let, da zdravilo razvijejo in klinično testirajo ter potrdijo njegovo učinkovitost, kakovost in varnost. Nato lahko organizacije, kot sta agenciji EMA in FDA, novemu zdravilu izdajo dovoljenje za promet, kar pomeni, da je na voljo za komercialno uporabo. Po pridobitvi dovoljenja za promet ima imetnik dovoljenja monopol z inovativnim zdravilom še preostanek življenjskega cikla patenta, kar v povprečju predstavlja 11 let (Grabowski & Kyle 2007). Imetnik dovoljenja oziroma farmacevtsko podjetje želi povrniti svoje stroške raziskav in razvoja novega zdravila, stroške različnih stopenj kliničnega razvoja in preskušanja ter stroške vstopa na trg, za lokalne študije stroškovne učinkovitosti, trženje ter izobraževanje zdravnikov in farmacevtov skozi življenjski cikel zdravila. Farmacevtsko podjetje ustvari prevladujoč delež svojega dobička, ko je zdravilo še pod patentno zaščito, nima konkurence bioekvivalentnih zdravil in lahko doseže visoke cene (Lu & Comanor 1998). Zato podjetja čutijo pritisk, da je njihovo novo zdravilo čimprej dostopno. Kasneje, po uvedbi zdravil na trg, je dvig cen težaven bodisi zaradi nacionalne regulative bodisi zaradi konkurence generično enakovrednih zdravil, ki vpliva na cene in tržne deleže inovativnih zdravil (Costa-Font, McGuire & Varol, 2015).

V študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 so dostopnost novega inovativnega zdravila definirali kot vključitev centralno registriranega zdravila na javni seznam povračil v posamezni državi, saj ta opredelitev omogoča primerjavo standardiziranega merila med državami. Za večino držav je to točka, ko zdravilo pridobi dostop do seznama povračil oziroma je razvrščeno na listo. Vendar pa to še ne odraža dejanske uporabe novega zdravila

(EFPIA, 2021a). V tem okviru moramo razlikovati med zdravili, ki so registrirana in s tem odobrena in dostopna za uporabo, ter odobrenimi zdravili, ki so dejansko na voljo na trgu. V številnih državah članicah je število zdravil, ki so na voljo, manjše kot število odobrenih zdravil (Kanavos in drugi, 2011).

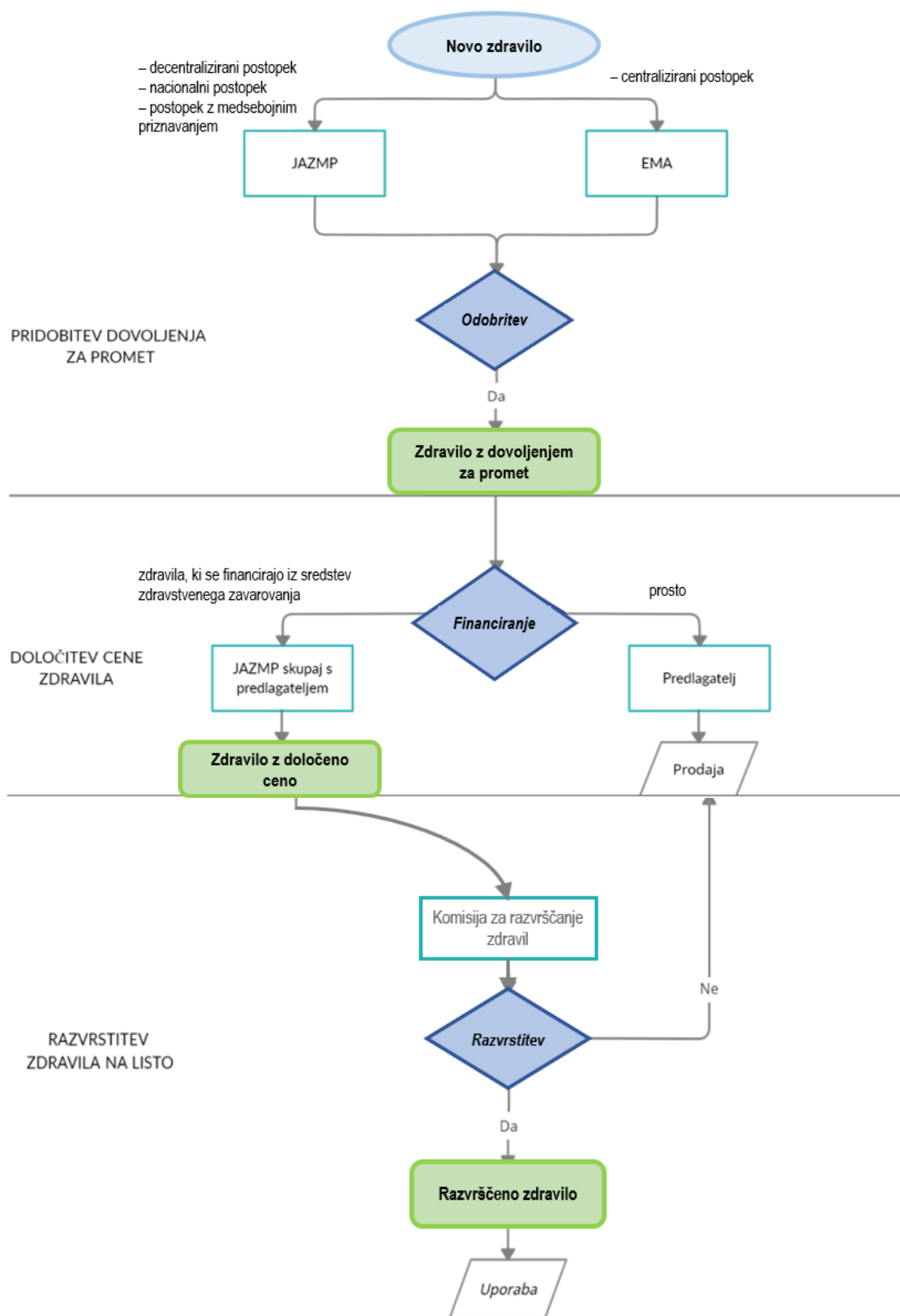
Stopnja dostopnosti tako predstavlja število oziroma delež novih zdravil, ki so bila registrirana po centraliziranem postopku in so dostopna pacientom v evropskih državah. Zamuda pri dostopnosti novega zdravila pa je povprečni čas med pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom in dostopnostjo zdravila pacientom v posamezni državi, merjen s številom dni, ki pretečejo od datuma pridobitve dovoljenja za promet po centraliziranem postopku do dneva zaključka upravnih postopkov po pridobitvi dovoljenja za promet (EFPIA, 2021a). Patients W.A.I.T. Indicator sicer ni merilo za zamude, kot so te opredeljene v Direktivi Sveta z dne 21. decembra 1988 v zvezi s preglednostjo ukrepov, ki urejajo določanje cen zdravil za človeško uporabo in njihovo vključitev v področje nacionalnih sistemov zdravstvenega zavarovanja (Ur. l. št. 40 z dne 11. 2. 1989, str. 8, v nadaljevanju Direktiva 89/105/EGS). Zamude v skladu z Direktivo 89/105/EGS odražajo število dni, ki jih potrebujejo nacionalni pristojni organi, da sprejmejo svoje odločitve glede cene in povračila za novo zdravilo. Te zamude ne vključujejo časa, potrebnega za pripravo vlog v skladu z ustreznimi nacionalnimi predpisi, ki lahko vključujejo prekinitve postopka oziroma zaustavitev ure, da lahko v tem času imetniki dovoljenja za promet z zdravilom zagotovijo vse dodatne informacije. Prav tako ne zajemajo časa, potrebnega za opravljanje drugih formalnosti, preden je lahko novo zdravilo dostopno v določeni državi. Zamuda pri dostopnosti novega zdravila v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator pa vključuje vse te zamude (EFPIA, 2021a).

2 POT ZDRAVILA DO UPORABNIKA V SLOVENIJI

Prvi pogoj za uvedbo novega zdravila na slovenski trg je pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga mora zdravilo imeti v Republiki Sloveniji. Ko zdravilo pridobi dovoljenje za promet, postane razpoložljivo za trženje, vendar še ni dostopno pacientom. Na poti do dostopnosti zdravila sledijo odločitve o odlikovanju cene in kritju stroškov za zdravilo. Tako razpoložljivost zdravila zaradi pridobitve dovoljenja za promet skupaj z določeno stopnjo, do katere je novo zdravilo krito iz javnih sredstev, predstavlja dostopnost zdravila pacientom oziroma uporabnikom (Kanavos in drugi, 2011).

Proces odločanja o dostopnosti zdravila slovenskim pacientom lahko razdelimo na tri korake: pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, določanje cene zdravila in razvrščanje zdravila na listo, kar prikazuje slika 3.

Slika 3: Proces odločanja o dostopnosti zdravil v Sloveniji



Prirejeno po Računskem sodišču Republike Slovenije (2009).

Pri tristopenjskem procesu odločanja o dostopnosti zdravila na slovenskem trgu sodelujejo številni pristojni subjekti za zdravila, Ministrstvo za zdravje, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZS) kot upravljavec sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) kot regulatorni organ na področju zdravil. Zagotavljanje dostopnosti novih zdravil je proces, v katerem odločamo o tem, katera zdravila bodo na voljo in kdaj, po kolikšni ceni in kdo jih bo plačal (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). Omenili smo, da je zdravilo lahko v prometu v Republiki Sloveniji, če ima dovoljenje za promet. Dostopnost pa zagotavljamo tudi za zdravila, ki imajo začasno dovoljenje za vnos ali uvoz, dovoljenje za promet s paralelno uvoženim zdravilom oziroma imajo potrdilo o prigrasitvi paralelne distribucije ali dovoljenje za sočutno uporabo zdravil (JAZMP, brez datuma a).

2.1 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji je opredeljena z Zakonom o zdravilih (ZZdr-2), Ur. l. RS, št. 17/14 in 66/19, ki določa, da je zdravilo, razen izjemoma, lahko na slovenskem trgu le na podlagi pridobljenega dovoljenja za promet. Kot smo že omenili v poglavju 1.1.1, ima poleg enotnega evropskega centraliziranega postopka vsaka država svoje nacionalne postopke za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, ki ne spada v področje uporabe centraliziranega postopka. V Sloveniji o dovoljenju za promet z zdravilom odločata agenciji JAZMP ali EMA (JAZMP, brez datuma a).

JAZMP je neodvisen regulativni organ, pristojen za zdravila in medicinske pripomočke na področju humane in veterinarske medicine, ustanovljen za zagotavljanje varovanja javnega zdravja na področju zdravil in medicinskih pripomočkov. Kot javna agencija je začela delovati leta 2007 z združitvijo Agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in Zavoda za farmacijo in za preizkušanje zdravil Ljubljana. JAZMP ima v skladu z javnimi pooblastili na podlagi Zakona o zdravilih več vlog. Opravlja upravne in strokovne naloge na področju dovoljenj za promet z zdravili in na področju kliničnih preskušanj zdravil. Je tudi nacionalni center za farmakovigilanco, nacionalni farmakopejski organ, je ključni vir podatkov v Centralni bazi zdravil (v nadaljevanju CBZ), pokriva področje reguliranja cen zdravil za humano uporabo, izvaja aktivnosti vrednotenja zdravstvenih tehnologij, nadzira lekarniško dejavnost, regulira in nadzira homeopatska zdravila in zdravila naravnega izvora, zdravilne učinkovine, prepovedane droge ter drugo. JAZMP je v okviru svojih pristojnosti vključena tudi v aktivnosti, ki potekajo na ravni EU, in za ta namen zagotavlja udeležbo in ekspertizo svojih predstavnikov v delovnih telesih institucij EU, v prvi vrsti agencije EMA in Evropske komisije. Tako s svojimi zaposlenimi in zunanji strokovnjaki sodeluje v organizacijah ter številnih delovnih telesih v prostoru Evropske mreže za zdravila in širše. Primarni namen aktivnega sodelovanja je prispevanje k skupnemu in harmoniziranemu reševanju nalog po različnih strokovnih delovnih področjih, ki izhajajo iz izpolnjevanja obveznosti JAZMP (2022).

Tako JAZMP vodi postopke za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji po decentraliziranem postopku, nacionalnem postopku in postopku z medsebojnim priznavanjem (JAZMP, brez datuma a). Agencija EMA pa vodi postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v EU in EGP, t. i. centralizirani postopek, ki je obvezen za večino novih inovativnih zdravil (EMA, 2016). O podelitvi dovoljenja za promet se agenciji JAZMP in EMA odločata na podlagi popolne vloge, pozitivne ocene kakovosti, varnosti in učinkovitosti novega zdravila oziroma ugotovljenega ugodnega razmerja med koristjo in tveganjem novega zdravljenja (JAZMP, brez datuma a). Nova zdravila, za katera dovoljenje za promet na podlagi mnenja CHMP izda Evropska komisija, se lahko tržijo v celotnem evropskem prostoru. Preden pa je novo zdravilo dostopno pacientom v določeni državi, mora ta sprejeti odločitve o ceni in povračilu na nacionalni in regionalni ravni v okviru nacionalnega zdravstvenega sistema države (EMA, 2016). V Sloveniji postopek določanja cen zdravil vodi JAZMP (2022).

2.2 Določitev cene zdravila v Sloveniji

Cenovna politika države obsega predpise in postopke, ki jih zdravstveni organi uporabljajo za določanje cen zdravil, regulacija cen pa se izvaja z namenom nadzora cen zdravil. Cenovni predpisi pa so tudi tesno povezani s politikami povračila stroškov za zdravilo, kjer stroške krije javni plačnik (WHO, 2018). Nacionalne odločitve o oblikovanju cen in višini povračila vplivajo na dostopnost novih zdravil, pa tudi na to, ali se farmacevtska podjetja odločijo za trženje in prodajo svojih zdravil v določeni državi (Kanavos in drugi, 2011).

Sistem za določanje cen zdravil, ki ga uporablja večina članic EU, med njimi tudi Slovenija, imenujemo sistem zunanje primerjave cen (angl. External Reference Pricing, v nadaljevanju ERP). Gre za proces oblikovanja primerjalne oziroma referenčne cene zdravila v posamezni državi na podlagi cene zadevnega zdravila v eni ali v več izbranih referenčnih državah. Rezultat pa je primerjalna cena zdravila, ki predstavlja izhodišče za nadaljnje oblikovanje in pogajanja o ceni zdravila. V slovenski košarici referenčnih držav, se pravi naboru držav, katerih cene zdravil upoštevamo, so Nemčija, Francija in Avstrija. Podatke o cenah zdravil v referenčnih državah navadno najdemo v nacionalnih podatkovnih bazah. Za Avstrijo je vir cen zdravil publikacija Erstattungskodex ali Warenverzeichnis, za Francijo Vidal in za Nemčijo Lauer-Taxe ali cenik ABDA Datenbank. Podatkovne baze vključujejo uradne cene zdravil in ne dejanskih cen zdravil, ki se na nacionalni ravni oblikujejo s pomočjo popustov, rabatov ali dogovorov o znižanju cen. Ceno zdravila v referenčnih državah nato preračunamo s pomočjo faktorjev, s katerimi dobimo približek proizvajalčeve cene zdravila v referenčnih državah. Slovenija je preko sistema ERP neposredno vpeta v mrežo 19 evropskih držav. Ima tri referenčne države, sama pa je referenčna država 14 drugim državam EU, zraven pa še Srbiji ter Bosni in Hercegovini. Slovenijo potencialno referira tudi Turčija, in sicer v primeru, ko je Slovenija država izvora zdravila in je cena zdravila v Sloveniji nižja kot v primarnih referenčnih državah. Države, ki se prepletajo s Slovenijo, se obenem prepletajo

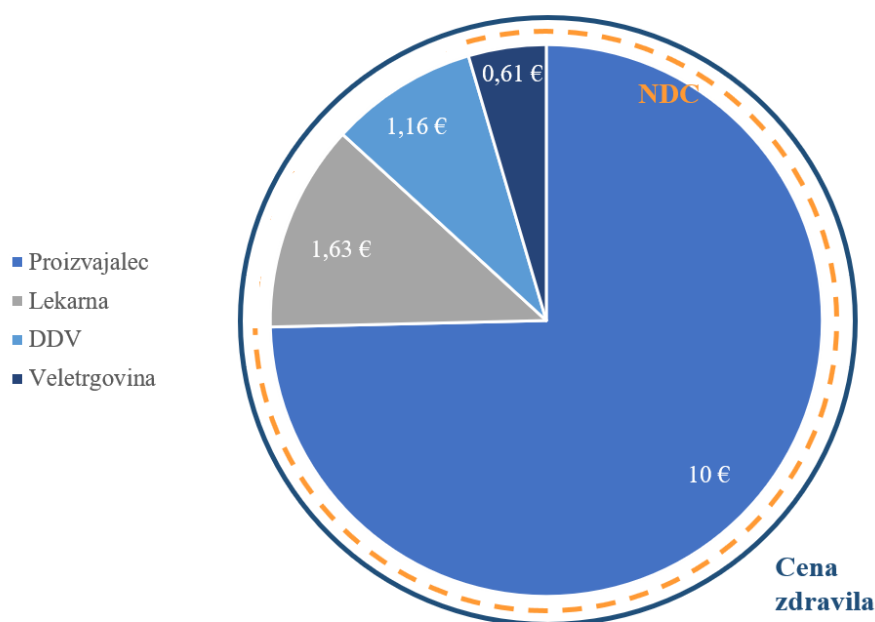
tudi med seboj in drugimi državami, kar pripelje do izredno kompleksnega sistema držav in vpliva na cene zdravil (Marđetko & Kos, 2015).

Skladno s Pravilnikom o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 32/15, 15/16, 19/18, 11/19, 26/20, 51/21 in 52/21 – popr., v nadaljevanju Pravilnik o cenah), imamo v Sloveniji vzpostavljen nadzor cen zdravil, ki so financirana iz javnih sredstev, se pravi se ta povrnejo oziroma so razvrščena na listo. To so zdravila, ki se izdajajo v bolnišnicah, zdravstvenih domovih ali na zeleni recept v lekarnah. Cene zdravil v Sloveniji pa so nadzorovane oziroma regulirane za vse deležnike, torej za proizvajalce, veletrgovce in lekarne. Na podlagi primerjalne cene zdravila, ki jo dobimo z referiranjem cen zdravila v Nemčiji, Franciji in Avstriji, oblikujemo najvišjo dovoljeno ceno zdravila na debelo (v nadaljevanju NDC) v Sloveniji. Nacionalni postopek vodi JAZMP na podlagi zakonskih določb in odločb veljavnega Pravilnika o cenah. NDC usklajujemo dvakrat letno s ceno zdravila v referenčnih državah, in sicer morajo proizvajalci za spremembo cene vložiti vlogo v obdobju, kot je določeno s Pravilnikom o cenah. NDC torej predstavlja zgornjo cenovno mejo za zdravilo. To ni cena, ki bi jo določili na podlagi ponudbe in povpraševanja, ampak je zaradi definiranega postopka oblikovanja ta cena regulirana in zato predstavlja bistveno nižje izhodišče za nadaljnja pogajanja o ceni zdravila (Kos, 2015). Pravilnik o cenah dovoljuje, da JAZMP za določeno zdravilo prizna tudi izredno višjo dovoljeno ceno (v nadaljevanju IVDC), če denimo zaradi velikosti in drugih značilnosti slovenskega trga NDC zdravila ne omogoča oskrbe trga.

V Sloveniji s sistemom ERP, se pravi na podlagi primerjalnih cen zdravila iz referenčnih držav, določamo proizvajalčev element cene zdravila na debelo oziroma vrednost PEC, skladno s Pravilnikom o cenah. PEC je strukturni del NDC. Pri določanju PEC moramo upoštevati vrsto zdravila. Preračuni se razlikujejo glede na to, ali je zdravilo inovativno oziroma biološko ali generično oziroma biološko podobno. Dva načina določanja primerjalne cene zdravila v Sloveniji predstavljata posebnost, saj imajo ostale države definiran enotni način izračuna primerjalne cene zdravila, ne glede na vrsto zdravila (Marđetko & Kos, 2015). Skladno s Pravilnikom o cenah lahko v Sloveniji primerjalno ceno inovativnega zdravila preračunamo, tudi če je zdravilo na trgu le v eni izmed treh referenčnih držav. V tem primeru je PEC enaka preračunani ceni v tisti državi. Tudi v primeru določanja primerjalne cene generičnega zdravila se primerjava lahko začne takoj, ko je primerjalno zdravilo dostopno v vsaj eni od referenčnih držav. Ko pride zdravilo na preostale trge, se NDC zdravila ponovno določi. NDC oziroma veletrgovski ceni zdravila pa poleg PEC dodamo še določeno vrednost, namenjeno kritju stroškovE prometa na debelo oziroma delež veletrgovine. Delež veletrgovine je sestavljen iz nespremenljivega in spremenljivega dela. Nespremenljivi del deleža veletrgovine znaša 0,5 EUR, spremenljivi pa 1,1 % od PEC, pri čemer je zmnožek omejen na največ 27 EUR. To pomeni, da lahko veletrgovec za eno škatlico zdravila zaračuna 0,5 EUR ter še 1,1 % vrednosti zdravila, kar lahko skupaj znaša največ 27,5 EUR. Veleprodajni ceni zdravila svoj delež oziroma maržo pridodajo še v lekarnah. Posamezne lekarniške storitve so točkovane, strošek lekarniških storitev pa ni

vezan na ceno zdravila, ampak vedno samo na izdano škatlico zdravila. Tako k ceni zdravil na recept prištejemo vrednost lekarniške storitve, se pravi strošek za obdelavo recepta in izdajo škatlice zdravila, ki jo sklenejo ZZZS, Ministrstvo za zdravje in Lekarniška zbornica (Drobnič, 2021). Na koncu dodamo še davek na dodano vrednost, ki za zdravila znaša 9,5 %. Slika 4 prikazuje razrez končne ali maloprodajne cene zdravila oziroma strošek za zdravilo. Vidimo, da je končna cena sestavljena iz proizvajalčeve cene, veletrgovske marže, stroškov lekarniških storitev in davka na dodano vrednost, plača pa ga ZZZS ali v nekaterih primerih bolnik sam.

Slika 4: Struktura končne cene zdravila na recept



Opomba: Predstavljen je razrez končne ali maloprodajne cene za škatlico zdravila na recept, s PEC 10 EUR. Pri izračunu smo upoštevali vrednost lekarniške točke za izdajo na recept na dan 1. 10. 2021 (3,47 EUR) ter vročitev in obdelavo recepta, ki znaša 0,47 vrednosti točke (ZZZS, 2021, 30. september). Končna cena zdravila na recept je 13,40 EUR.

Vir: lastno delo.

Postopek za določitev NDC oziroma IVDC zdravila se začne pri JAZMP na podlagi vloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Z upoštevanjem Direktive 89/105/EGS mora JAZMP odločitve o oblikovanju cen zdravil sprejeti najpozneje v 90 dneh od prejema popolne vloge. Rok za določitev IVDC sme JAZMP zaradi preobremenjenosti s številom vlog enkrat podaljšati za 60 dni. Skladno s Pravilnikom o cenah, če odločba o ceni ni izdana v zakonsko določenem roku, pomeni, da je vlogi ugodeno in sme ponudnik tržiti zdravilo po ceni, ki je bila predlagana v vlogi. Nacionalna odločitev o NDC zdravila mora tako vsebovati obrazložitev, ki temelji na objektivnih in preverljivih merilih, ki morajo biti tudi ustrezno objavljena. Direktive 89/105/EGS daje proizvajalcem tudi možnost pritožbe zoper odločitev o cenah in povračilu stroškov.

2.3 Razvrščanje zdravila na listo v Sloveniji

V Sloveniji se zdravila financirajo iz treh virov, in sicer iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, to je sredstev ZZZS, iz sredstev dopolnilnega (prostovoljnega) zdravstvenega zavarovanja ter samoplačniško. Razmerje virov oziroma pravila plačevanja so določena v Zakonu o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ), Ur. l. RS, št. 72/06 – uradno prečiščeno besedilo, 114/06 – ZUTPG, 91/07, 76/08, 62/10 – ZUPJS, 87/11, 40/12 – ZUJF, 21/13 – ZUTD-A, 91/13, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 111/13 – ZMEPIZ-1, 95/14 – ZUJF-C, 47/15 – ZZSDT, 61/17 – ZUPŠ, 64/17 – ZZDej-K, 36/19, 189/20 – ZFRO, 51/21, 159/21, 196/21 – ZDOsk in 15/22, in podzakonskih predpisih. Zavarovanim osebam se z obveznim zdravstvenim zavarovanjem zagotavljajo pravice do zdravstvene oskrbe, tj. do zdravstvenih storitev, ki se izvajajo na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti, a le do določene vrednosti programov. Razlika do polne vrednosti programov pa se financira iz dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja ali jo pokrivajo zavarovane osebe same, če niso prostovoljno zavarovane (ZZZS, 2021). Katera zdravila in v kolikšnem deležu jih je mogoče predpisovati v breme zdravstvenega zavarovanja, določamo z razvrščanjem zdravila na listo. Tako je naslednji korak zagotavljanja dostopnosti novih zdravil v Sloveniji razvrščanje novega zdravila na listo. V tem koraku določimo, v kolikšnem deležu se zdravilo financira iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, sredstev dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja oziroma samoplačniško. Razvrščanje zdravila na listo oziroma upravičenost do povračila stroškov za zdravilo je lahko odvisno od samega zdravila, bolezni, za katero je zdravilo namenjeno, lahko je tudi povezano s posebno skupino prebivalstva, ki potrebuje zdravila, ali s skupnimi izdatki pacienta za zdravila v določenem časovnem obdobju. Čeprav država dostikrat uporablja več kot eno merilo za upravičenost zdravila do povračila stroškov, običajno obstaja ena prevladujoča shema povračila. V Sloveniji je upravičenost do povračila stroškov odvisna od zadevnega zdravila. Zdravilo, ki je razvrščeno na listo, se šteje za povračljivo, kar pomeni, da njegove stroške delno ali v celoti krije javni plačnik. Zdravilo, ki je nerazvrščeno, je nepovračljivo, stroške pa krije uporabnik sam (WHO, 2018).

V Sloveniji razvrščanje zdravil vodi ZZZS, skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo (Ur. l. RS, št. 35/13), ter na podlagi strokovnega mnenja Komisije za razvrščanje zdravil na listo oziroma drugih relevantnih strokovnih mnenj. Kriteriji, ki jih pri odločanju o predlogu razvrstitve posameznega zdravila na listo upošteva Komisija za razvrščanje zdravil na liste, so določeni z ZZVZZ ter s Sklepom o kriterijih za razvrščanje zdravil na liste. Komisija za razvrščanje zdravil v postopku razvrščanja in prerazvrščanja ocenjuje zdravila na podlagi kriterijev, kot so pomen zdravila z vidika javnega zdravja, prednostne naloge programa izvajanja zdravstvenega varstva, terapevtski pomen zdravila in njegova relativna terapevtska vrednost, ocena farmakoekonomskih podatkov za zdravilo, ocena etičnih vidikov, prioritete programov zdravstvenega varstva in ocene iz referenčnih virov. Skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo lahko razvrščamo zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji, zdravila z dovoljenjem za promet za paralelni uvoz, zdravila s

pozitivnim mnenjem agencije EMA za paralelno distribucijo, zdravila s seznama nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini, ki nimajo dovoljenja za promet, imajo pa posebno dovoljenje za vnos ali uvoz, nadomestna zdravila, galenska zdravila za uporabo v humani medicini in magistralna zdravila.

Ocena kriterijev vpliva na to, ali bo zdravilo upravičeno do povračila stroškov in razvrščeno na listo, ter na stopnjo povračila za zdravilo, se pravi na izbrano listo, na katero bo zdravilo razvrščeno. Zdravilo na recept, ki je upravičeno do povračila, ZZZS razvršča na pozitivno listo (Lista P) ali vmesno listo (Lista V), za razvrščena zdravila pa je določena stopnja povračila. Zdravila, ki se predpisujejo v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja oziroma na zeleni recept, so razvrščena na pozitivno listo P100 in P70 ter na vmesno listo V. Za zdravila na pozitivni listi P100 ZZZS povrne 100-% delež, se pravi jih obvezno zdravstveno zavarovanje krije v celoti. Po 23. členu ZZVZZ med popolno povračljiva zdravila spadajo zdravila za zdravljenje in rehabilitacijo malignih bolezni, mišičnih in živčno-mišičnih bolezni, paraplegije, tetraplegije, cerebralne paralize, epilepsije, hemofilije, duševnih bolezni, razvitih oblik sladkorne bolezni, multiple skleroze in psoriaze, infekcije HIV, kot tudi obvezna cepljenja, imunoprofilaksa in kemoprofilaksa skladno s programom. Delno povračljiva zdravila so na listi P70 in V. Za zdravila, razvrščena na pozitivno listo P70, ZZZS krije 70-% delež, za zdravila in živila za posebne zdravstvene namene na vmesni listi V pa krije 10-% delež. Za delno povračljiva zdravila razliko v ceni oziroma doplačilo do polne cene krije dopolnilno zdravstveno zavarovanje ali zavarovana oseba sama, če ta nima sklenjenega dopolnilnega zavarovanja (Kos, 2015). Zdravila, ki jih uvrščamo v skupine medsebojno zamenljivih zdravil, pa imajo ob oznaki liste razvrstitve še dodatno oznako C. Tako dobimo liste PC100, PC70 in VC (ZZZS, brez datuma a). Zdravila, ki ne zadostujejo vsaj enemu kriteriju Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo, pa spadajo med nerazvrščena zdravila in so nepovračljiva. V tej skupini so zdravila, ki jih sistem zdravstvenega zavarovanja ne krije, so v celoti samoplačniška in se predpisujejo na samoplačniški beli recept (Kos, 2015).

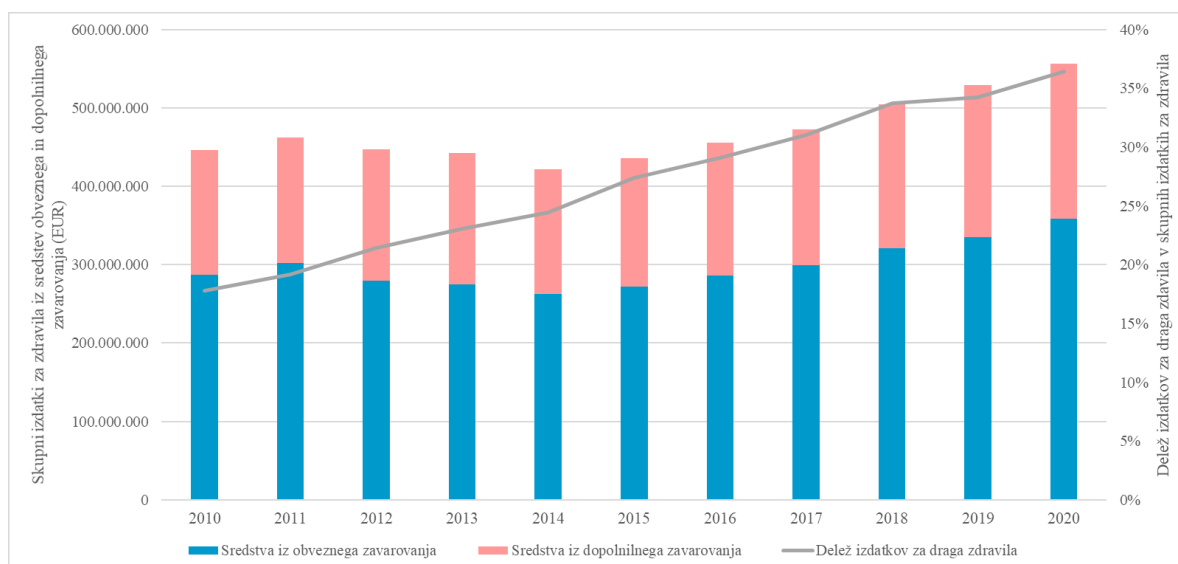
Poleg zdravil, ki se predpisujejo na recept, poznamo tudi draga bolnišnična zdravila, ki jih ZZZS razvršča na seznam B. Cena dragih bolnišničnih zdravil v priporočenem letnem odmerku presega vrednost 5.000 EUR na osebo. Na seznam A pa so uvrščena ampulirana in druga zdravila za zunajbolnišnično zdravljenje. Nanj so uvrščena zdravila, ki jih je treba aplicirati v zdravstveni ustanovi in jih izvajalci obračunavajo ZZZS kot ločeno zaračunljivi material (ZZZS, 2021). Namen obeh seznamov je predvsem nadzor nad stroški dražjih zdravil oziroma boljši pregled nad porabo zdravil. Zdravila s seznama B se na primer financirajo na osnovi mesečnih zahtevkov bolnišnic glede na njihovo dejansko porabo (Kos, 2015).

Skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo mora ZZZS odločitev o statusu povračila oziroma o razvrstitvi zdravila na listo sprejeti v roku 90 dni po vložitvi vloge s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Tako je za postopek oblikovanje cene

zdravila in določitev povračila namenjenih največ 180 dni. Rok 90 dni za razvrščanje zdravila se lahko podaljša le, če je JAZMP določila NDC zdravila pred iztekom 90 dni.

Po podatkih ZZZS o izdanih zdravilih oziroma živilih za posebne zdravstvene namene na recept v breme zdravstvenega zavarovanja ugotavljamo, da se izdatki za zdravila na recept skozi leta večajo (ZZZS, 2020). Pri tem sredstva iz obveznega zdravstvenega zavarovanja predstavljajo v povprečju 63 % vseh izdatkov za zdravila na recept, ostalih 37 % pa krijejo sredstva iz dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Na sliki 5 lahko vidimo tudi sivo črto, ki prikazuje delež izdatkov za draga zdravila v skupnih izdatkih. Če draga zdravila opredelimo po stroških zdravljenja, ki presegajo 2.000 EUR letno na osebo, njihov delež v zadnjih letih predstavlja več kot tretjino vseh izdatkov za zdravila na recept, v letu 2020 kar 36 %. Naraščajoči delež porabe in izdatkov za draga zdravila na recept pa predstavljajo predvsem biološka in tarčna zdravila (ZZZS, 2021).

Slika 5: Izdatki za zdravila predpisana na recept v milijonih evrov v obdobju 2010–2020 in delež izdatkov za draga zdravila v skupnih izdatkih



Prerejeno po ZZZS (2020) in ZZZS (2021).

2.4 Drugi pristopi za obvladovanje javnih izdatkov za zdravila v Sloveniji

Izdatki za zdravila na recept predstavljajo pomembno stroškovno postavko ZZZS. Zdravila iz obveznega zdravstvenega zavarovanja so v letu 2020 predstavljala 11,6 % celotnih odhodkov ZZZS za zdravstveno dejavnost. Poraba zdravil na recept se vztrajno povečuje, saj se podaljšuje življenjska doba populacije, ki prejema zdravila. Posledično pa naraščajo tudi izdatki za zdravila, kar smo prikazali na sliki 5 (ZZZS, 2021). Poleg nadzora cen zdravil in razvrščanja zdravil na listo poznamo še nekaj pristopov za obvladovanje izdatkov za zdravila, s katerimi vplivamo na racionalizacijo porabe javnih sredstev na področju zdravil (Kos, 2015).

Prvi dodatni stroškovni element za obvladovanje izdatkov za zdravila v slovenskem zdravstvenem sistemu je najvišja priznana vrednost zdravila (v nadaljevanju NPV), ki se oblikuje v sklopu sistema notranje primerjave cen zdravil. Sistem smo uvedli leta 2003, najprej za medsebojno zamenljiva zdravila (Kos, 2015). Medsebojno zamenljiva zdravila imajo isto zdravilno učinkovino, jakost in farmacevtsko obliko, hkrati pa dokazano enako oziroma primerljivo učinkovitost, varnost in kakovost. Medsebojno zamenljiva zdravila so združena v posamezne skupine, za katere je določena NPV, ki jo krije zdravstveno zavarovanje, obvezno in dopolnilno. To je vrednost najcenejšega zdravila v skupini, ki je imelo v preteklem mesecu vsaj 0,5-% tržni delež. V kolikor cena izbranega zdravila presega NPV, zavarovanec sam doplača do polne cene zdravila, se pravi razliko med dejansko ceno zdravila in NPV, če ne želi prejeti zdravila, ki je v okviru NPV in ga v celoti krije zdravstveno zavarovanje. Znotraj posamezne skupine zamenljivih zdravil pa je vedno vsaj eno zdravilo, za katero ni potrebno doplačilo (Kos, 2015; ZZZS, brez datuma a). Tako sistem NPV omogoča prihranke pri medsebojno zamenljivih zdravilih, ne da bi s tem zmanjšali kakovost zdravljenja ali poslabšali dostopnost novih zdravil, ki šele prihajajo v Slovenijo. Razlike v cenah med medsebojno zamenljivimi zdravili so zgolj posledica dejstva, da jih izdelujejo različni proizvajalci, in njihove poslovne politike, medtem ko so takšna zdravila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti dokazano zamenljiva (ZZZS, brez datuma a). Nadgradnja sistema NPV je bila kasnejša uvedba sistema terapevtskih skupin zdravil, ki združuje v skupine različna zdravila z različnimi zdravilnimi učinkovinami, ki so namenjena zdravljenju iste bolezni oziroma imajo isto terapevtsko indikacijo. Zdravila znotraj skupine naj se ne bi razlikovala v učinkovitosti in varnosti, zato so ta zdravila primerljiva, se pa lahko razlikujejo v ceni. Tako kot pri medsebojno zamenljivih zdravilih tudi v primeru terapevtske skupine zdravil ZZZS krije ceno zdravila le do NPV, določeni za tisto skupino. NPV za terapevtsko skupino zdravil je v višini cene zdravila z najboljšim razmerjem stroškov in učinki zdravljenja znotraj terapevtske skupine (Kos, 2015; ZZZS, brez datuma b).

Drugi pristop za obvladovanje izdatkov so dogovori o cenah zdravil. Tako regulirana cena zdravila, ki jo določi JAZMP, ni nujno cena, ki velja za določeno zdravilo. ZZdr-2 dobaviteljem zdravil, plačnikom ter kupcem zdravil omogoča, da se dogovarjajo o cenah, ki so nižje od reguliranih. Tako se ob vsaki uvedbi novega zdravila s proizvajalci oziroma imetniki dovoljenja za promet z zdravilom za ceno pogaja tudi ZZZS. ZZZS lahko v neposrednih pogajanjih ali z drugimi vzvodi doseže nižjo ceno zdravila od NDC, ki jo oblikuje JAZMP. Govorimo o t. i. dogovorjeni ceni zdravila. ZZZS sklepa za inovativna zdravila dogovore, s katerimi dosega povprečno 9 % nižje cene od NDC (ZZZS, 2021). Poleg neposrednega pogajanja za znižanje cene zdravila so mogoči tudi popusti in rabati za zdravilo. Popust na ceno zdravila pomeni, da imetnik dovoljenja za promet zniža ceno zdravila pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila. Rabat pa pomeni finančni ali količinski popust za zdravilo, ki ga imetnik dovoljenja za promet izvede po določenem obdobju in pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila. V primeru popustov in rabatov pa je dejanska, končna cena prikrita, kar sicer vodi v nepreglednost cen zdravil v Sloveniji (Kos, 2015).

Cene zdravil, ki so financirana iz javnih sredstev, se torej oblikujejo na treh zaporednih ravneh. Skladno z ZZdr-2 oblikovanje se začne najprej na ravni JAZMP, ki določi NDC ali IVDC, nato na ravni ZZZS, kjer poteka določitev NPV zdravila, pogajanje in podobno, ter na koncu še na ravni neposrednega kupca, to so lekarne, bolnišnice in zdravstveni domovi.

V okviru postopkov odločanja o povračilu stroškov zdravila oziroma razvrščanje zdravila na listo lahko ZZZS za nekatera zdravila tudi omeji predpisovanje ali izdajanje zdravila. Omejitev predpisovanja in izdajanja zdravila se lahko nanaša na populacijsko skupino, ki lahko prejme zdravilo, indikacijsko področje, za katero se zdravilo lahko predpiše, vrsto specializacije zdravnika, ki zdravilo lahko predpiše in druge posebnosti. To pomeni, da lahko pooblaščen zdravnik zdravilo predpiše le v okviru omejitve predpisovanja, izven teh pa le kadar iz zdravstvenih razlogov enakovredno zdravljenje ni mogoče z drugim zdravilom, ki nima določene omejitve predpisovanja. Zdravilo z omejitvijo predpisovanja ali izdajanja označujemo z zvezdico ob oznaki liste zdravil (Kos, 2015).

3 DOSTOPNOST NOVIH ZDRAVIL V EVROPI

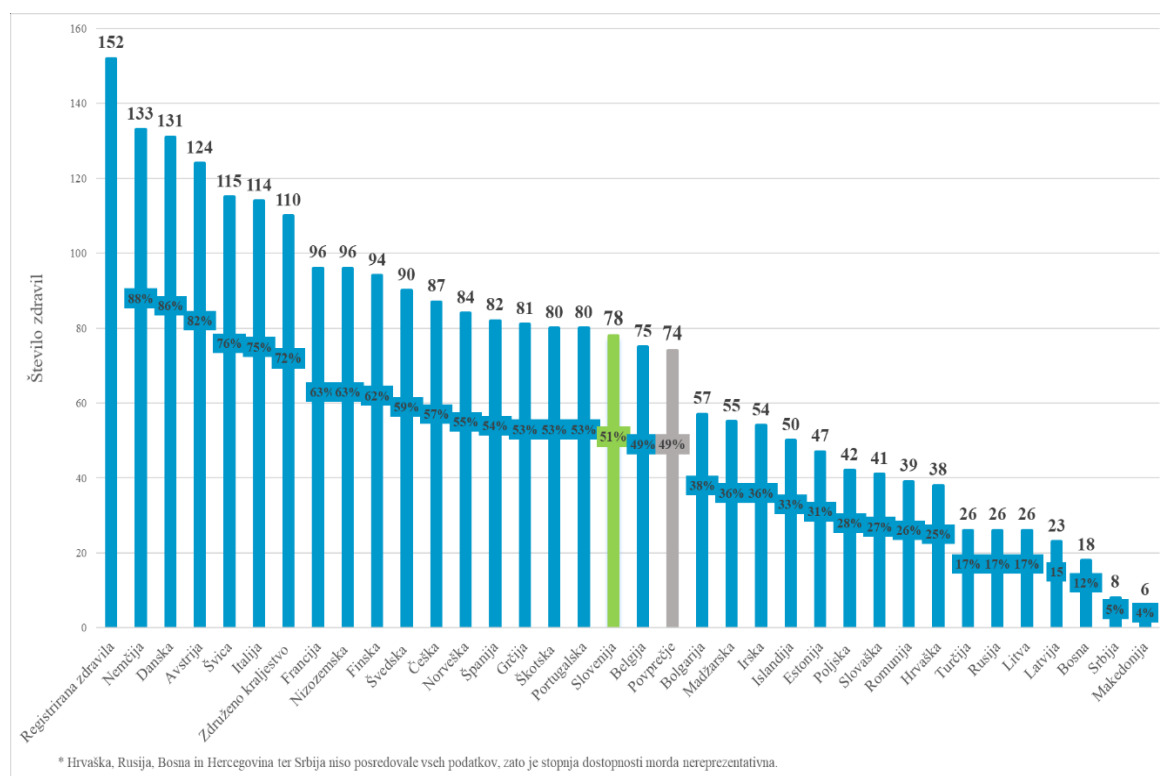
V nadaljevanju predstavljamo rezultate študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020, ki prikazujejo dostopnost inovativnih zdravil v evropskih državah (EFPIA, 2021a). Iz rezultatov študije dobimo predstavo o tem, kaj se dogaja z dostopnostjo inovativnih novih zdravil v evropskem prostoru, katere evropske države imajo največ dostopnih inovativnih zdravil in kje lahko pacienti do njih najhitreje dostopajo. Sami pa smo nadalje skušali preučiti in ugotoviti, kaj vpliva na dostopnost in zamude pri dostopnosti novih zdravil. S pregledom znanstvene literature smo opredelili in predstavili glavne dejavnike, ki lahko vplivajo na dostopnost novih zdravil v evropskih državah.

3.1 Razkorak med registracijo in dostopnostjo novega zdravila

Dostopnost inovativnih zdravil v izbranih evropskih državah je analizirana v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator, največji evropski študiji o dostopnosti inovativnih zdravil (EFPIA, 2021a). Evropska zveza farmacevtskih industrij in združenj (angl. European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, v nadaljevanju EFPIA) zastopa farmacevtsko industrijo v Evropi, študijo pa je izvedlo podjetje IQVIA, mednarodno svetovalno podjetje, specializirano za sektor zdravstvenih informacij. Nabor izbranih držav v študiji se vsako leto povečuje, v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 so zbrali podatke o 34 državah. V študijo je bilo vključenih 152 inovativnih zdravil za uporabo v humani medicini, to so zdravila z novimi zdravilnimi učinkovinami, ki prej niso bila registrirana v Evropi. Obravnavana inovativna zdravila v študiji so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku med 1. januarjem 2016 in 31. decembrom 2019. Analizirali so stopnjo dostopnosti in zamudo pri dostopnosti inovativnih zdravil, ki so bila do 1. januarja 2021 vključena na javni seznam povračil v posamezni evropski državi. Rezultati študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 so pokazali, da so razlike v

dostopnosti inovativnih zdravil v Evropi precejšnje. Največ inovativnih novih zdravil je dostopnih v državah Severne in Zahodne Evrope, kjer je večina (88 %) inovativnih zdravil dostopnih pacientom v Nemčiji. Najmanj inovativnih zdravil je dostopnih v državah Južne in Vzhodne Evrope (EFPIA, 2021a). Sicer povprečna stopnja dostopnosti inovativnih novih zdravil v Evropi ostaja 49 %, enaka kot v predhodni analizi EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 (EFPIA, 2020).

Slika 6: Stopnja dostopnosti inovativnih zdravil v evropskih državah (2016–2020)



Prirjeno po EFPIA (2021a).

Čas ali zamuda pri dostopnosti novega zdravila predstavlja obdobje med pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom in njegovo dostopnostjo pacientom. Rezultati študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 so pokazali, da lahko ta zamuda pri dostopnosti traja od štirih mesecev pa do 2,5 let. To pomeni, da je novo zdravilo kar do okoli sedemkrat hitreje dostopno v evropski državi, ki je kot prva uvedla zdravilo, v primerjavi z državo, ki je uvedla zdravilo med zadnjimi. Prvih pet držav, ki v povprečju najhitreje uvajajo nova zdravila, so Nemčija, Švica, Danska, Nizozemska in Švedska; največje zamude pri dostopnosti novih zdravil pa imajo Romunija, Poljska, Litva, Bolgarija in Estonija. Pogosto se je izkazalo, da je stopnja variacije zamude pri dostopnosti večja znotraj države kot med državami, saj se hitrost dostopa pacientov do različnih novih zdravil razlikuje (EFPIA, 2021a). Na sliki 6 lahko vidimo, da smo do 1. januarja 2021 imeli v Sloveniji dostopnih 78 inovativnih novih zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku med leti 2016 in 2019. To predstavlja 51 % vseh inovativnih zdravil, vključenih v študijo. Ta številka pa nas uvršča na 17. mesto, kar je tik nad evropskim povprečjem, ki sicer znaša

74 dostopnih novih zdravil. Po hitrosti dostopa pacientov do inovativnih novih zdravil pa smo na 25. mestu, s srednjim časom zamude 496 dni. S tem spadamo med države, ki imajo srednjo zamudo pri dostopnosti inovativnega novega zdravila več kot eno leto (EFPIA, 2021a).

3.2 Dejavniki, ki vplivajo na dostopnost zdravil v evropskih državah

Opredelili smo dejavnike, ki potencialno vplivajo na razlike v dostopnosti novih zdravil v Evropi. Dejavnike smo razdelili na tri ravni, in sicer na dejavnike na ravni posamezne države, dejavnike na ravni farmacevtskega trga in dejavnike na ravni novega zdravila. Najprej bomo predstavili dejavnike, ki jih povezujemo z značilnostmi posamezne države uvedbe novega zdravila, kot so nacionalna regulativna ureditev področja zdravil, višina cen zdravil na državni ravni, gospodarska in finančna razvitost države, obseg vzporedne trgovine z zdravili ter nacionalna kultura. Med dejavnike vpliva farmacevtskega trga na dostopnost novih zdravil smo uvrstili značilnosti farmacevtskih podjetij, trgov, na katerih delujejo, in stopnjo konkurence. Hitrost uvedbe in dostopnost novega zdravila pa sta odvisni tudi od zdravila samega, njegovih terapevtskih značilnosti in pomena za nacionalno zdravstveno varstvo. Kateri je poglavitni dejavnik vpliva na dostopnost novih zdravil v evropskih državah, je zahtevno določiti, saj gre za kompleksen preplet in soodvisnost vseh dejavnikov, na vseh ravneh, med vsemi državami. Značilnosti posameznih držav, ki lahko vplivajo na dostopnost zdravil, smo prikazali v Prilogi 1. Tam so države razvrščene od prve do zadnje po hitrosti zagotavljanja dostopnosti inovativnih novih zdravil, kot je bilo ugotovljeno v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a).

3.2.1 Kompleksnost in posebnosti nacionalnih regulativnih ureditev

V primerjavi z drugimi panogami je farmacevtska dejavnost močno nadzorovana z različnimi predpisi in določili. Obstajajo strogi predpisi o cenah, predpisi o doplačilih za paciente, predpisi o proračunu za zdravniške recepte, predpisi o trženju zdravil in o oglasih, ki so usmerjeni neposredno na potrošnike (Altug & Sahin, 2018).

Regulacija te dejavnosti je med različnimi evropskimi državami zelo raznolika. Oblikovanje enotnega farmacevtskega trga je delno doseženo z uvedbo centraliziranega postopka in postopka z medsebojnim priznavanjem pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, ki omogočata farmacevtskim podjetjem dostop do evropskega trga. Skupni evropski trg farmacevtskih izdelkov koristi tako pacientom kot farmacevtskim podjetjem, saj imajo pacienti boljši dostop do vseh zdravil, ki so na voljo v evropskem prostoru, podjetja pa imajo koristi od večjega trga po registraciji novega zdravila. V primerjavi s prejšnjim regulativnim okvirom, kjer je bila potrebna registracija v vsaki posamezni državi, novi postopki olajšajo registracijo v evropskem prostoru, kar vodi do zmanjšanja splošnih zamud pri uvedbi novih zdravil v posamezno državo. Vendar pa postopek pridobitve dovoljenja za promet ni edini dejavnik, ki pojasnjuje zamude pri dostopnosti novih zdravil. Potem ko je zdravilo

registrirano, morajo imetniki dovoljenja še vedno predložiti vlogo za določitev cene ali odobritev povračila za zdravilo, kar pa je v pristojnosti nacionalnih organov in delno prispeva k velikim razlikam v cenah med državami. Ta zapletena zakonodajna situacija vodi do občutnih razlik med evropskimi državami, ustvarja priložnost za vzporedno trgovino in vpliva na čas uvedbe novih zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

Tako je lahko celotna zamuda pri dostopnosti novega zdravila posledica več dejavnikov, to so zamuda proizvajalca pri prijavi za dovoljenje za promet z zdravilom, regulativna zamuda pri pridobivanju dovoljenja, zamuda imetnika dovoljenja pri prijavi za določitev cene ali povračila iz javnih virov financiranja, regulativna zamuda pri doseganju dogovora o ceni in povračilu za zdravilo ter zamuda pri objavi ali uvrstitvi zdravila na seznam po odobritvi povračila stroškov za zdravilo. Vsi ti dejavniki oziroma njihov pomen se med državami razlikujejo. Ker pa je postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom postal bolj poenostavljen in učinkovitejši, ima lahko zamuda pri določitvi cene in povračila s strani nacionalnih organov razmeroma pomembnejši vpliv na zamude pri dostopnosti novega zdravila (Danzon, Wang & Wang, 2005). Študija EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 je obravnavala inovativna zdravila, ki so dovoljenje za promet pridobila po centraliziranem postopku, kar pomeni, da je pridobitev dovoljenja potekala hkrati za vse države članice EU in države EGP. Zato lahko predvidevamo, da so zaznane zamude pri dostopnosti novih zdravil na trgu, če so posledica regulativnih ureditev držav, povezane predvsem z določitvijo cene ali povračila novega zdravila oziroma različnimi nacionalnimi predpisi o cenah ali povračilih v posamezni državi. Iz te predpostavke smo izvzeli države Bosna in Hercegovina, Makedonija, Rusija, Srbija, Švica in Turčija, kjer so bili za namen študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 uporabljeni podatki o pridobitvi lokalnega dovoljenja za promet z zdravilom, saj našteje države niso predmet veljavnosti centraliziranega dovoljenja za promet z zdravilom (EFPIA, 2021a).

Poleg tega, da je farmacevtski trg močno nadzorovan, so zanj značilne tudi tržne nepopolnosti. Razvoj farmacevtskega izdelka vključuje velike stroške raziskav, ki so fiksni in neodvisni od števila ljudi ali držav, ki bodo zdravilo uporabljale v prihodnosti. Patentna zaščita podjetju omogoča začasno monopolno moč za kritje stroškov, saj zdravila pod patentom niso izpostavljena konkurenci generično enakovrednih izdelkov, dokler patent ne poteče. Po drugi strani pa je povpraševanje pacientov z obsežnim zavarovanjem po zdravilih cenovno neelastično. Ravno obstoj zavarovanj spodbuja večjo porabo zdravil in omogoča uporabo višjih cen zdravil. Za obvladovanje sredstev zdravstvenega varstva države uporabljajo neposreden in posreden nadzor cen zdravil. Medtem ko je cilj neposrednega nadzora izključno cena zdravila, se posredni nadzor cen na splošno uporablja za uravnavanje stopnje njegovega povračila. Če ima nacionalna regulativna ureditev negativen vpliv na ceno zdravila in s tem na pričakovano vrednost dobička podjetja, se podjetje morda ne bo odločilo za uvajanje svojega zdravila na določen trg ali pa ga bo uvedlo z zamudo (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

3.2.1.1 Določanje cen zdravil

Države uporabljajo različne cenovne politike za nadzor cen zdravil. Uporabljajo se različne cenovne politike za različne vrste cen. Večina držav ima vzpostavljene mehanizme za nadzor cen zdravil na ravni proizvajalca. Pri tem pa se lahko tudi obseg zdravil, ki so predmet nadzora cen, med državami razlikuje. V večini držav je nadzor cen usmerjen na zdravila, ki so na seznamu povračil (tj. zdravila, ki so upravičena do javnih sredstev), ali zdravila na recept (večina jih je na seznamu povračil). To poudarja tesno povezavo med ceno zdravila in povračilom stroškov za zdravilo (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

Nadzor cen zdravil se uporablja na vseh večjih farmacevtskih trgih za odpravo tržnih nepopolnosti, spodbujanje racionalne uporabe in porabe zdravil ter obvladovanje naraščajočih stroškov zdravstvenega varstva (Costa-Font, McGuire & Varol, 2015). Razlikujemo neposredni in posredni nadzor cen zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

Kot smo pojasnili v poglavju 2.2, neposredni nadzor cen poteka preko določanja oziroma pogajanj o NDC novega zdravila. To je zgornja meja cene, po kateri se lahko prodaja določeno zdravilo v državi in je določena, preden je zdravilo dostopno na trgu. Neposredni nadzor cen uporabljajo vse države EU, z izjemo Nemčije, Združenega kraljestva in Danske (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Dejanska cena zdravila ne sme preseči te meje, lahko pa jo farmacevtsko podjetje zniža, da bi se izognilo izgubi tržnega deleža, v primeru, da pride na trg zdravilo s podobnimi terapevtskimi lastnostmi ali poteče patent zdravila in generični nadomestki začnejo tekrovati z originalnim zdravilom (Brekke, Königbauer & Straume, 2007). Tako kot Slovenija tudi večina drugih držav za določitev NDC uporablja sistem ERP. Izjemi sta Švedska in Združeno kraljestvo. Na ta način nacionalni organi pri določanju cene zdravila upoštevajo ceno istega zdravila v izbranih tujih državah. Nekatere države določajo cene po natančno določenih pravilih in je sistem ERP glavna cenovna politika, druge države pa tuje cene zdravil upoštevajo le kot osnovo za merila odločanja oziroma dopolnilno cenovno politiko (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007; Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

Poleg sistema ERP za določanje oziroma pogajanja o cenah uporabljamo tudi druge pristope. Tako lahko cena zdravila temelji na določitvi terapevtske vrednosti zdravila, stroškov primerljivih zdravljenj, prispevka zdravila k domačemu gospodarstvu in stroškovne učinkovitosti. Pomembnost vsakega dejavnika se razlikuje glede na državo in bo vplivala na razlike v NDC zdravila med državami (Danzon, Wang & Wang, 2005; Kyle, 2007). Terapevtsko vrednost zdravila upoštevajo Belgija, Finska, Francija, Španija in Švedska. Švedska je leta 2002 spremenila svojo regulativno shemo in opustila uporabo sistema ERP. Od takrat je terapevtska vrednost zdravila ena od pomembnih načel švedskega regulativnega sistema (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Te države ocenjujejo tudi stroške primerljivega zdravljenja. Prispevek zdravila h gospodarstvu, kot je število zaposlenih, vključenih v proizvodnjo ali distribucijo zdravila, upoštevata Belgija in Španija (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

Verniers, Stremersch in Croux (2011) so raziskali vpliv regulative farmacevtske dejavnosti na hitrost dostopa pacientov v različnih državah sveta do novih zdravil in njihovo ceno. V študiji je bila ključna regulativna omejitev, ki lahko vpliva na dostopnost zdravila, nadzor cene proizvajalca oziroma določitev NDC zdravila. Po navedbah Heuera, Mejera in Neuhausa (2007) lahko nadzor cen proizvajalca upočasni dostop zdravila do trga, saj med nacionalnimi organi in proizvajalci pogosto pride do podaljšanja pogajanj o ceni zdravila. Do hitrega oblikovanja cene oziroma uspešnega pogajanja in posledično tudi hitrejši dostopnosti zdravila pride takrat, ko je NDC zdravila enaka ali presega povpraševano ceno proizvajalca. Večja kot pa je razlika med NDC in povpraševano ceno, večja je zamuda pri dostopnosti novega zdravila. Glede na NDC zdravila je država morda pripravljena sprejeti zamudo pri uvedbi novega zdravila, namesto da sprejme ceno proizvajalca, ki je zanj neupravičena ali bi povzročila izdatke, ki presegajo državni ciljni proračun za zdravila (Danzon, Wang & Wang, 2005). Pričakujemo lahko tudi, da bodo začetne cene zdravil nižje v državah, ki uporabljajo ta sistem nadzora cen, kot v državah, ki ga ne uporabljajo (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Poznamo tudi dva načina posrednega nadzora cen, to sta nadzor dobička in sistem notranjih referenčnih cen. Nadzor dobička omejuje stopnjo dobička, s katero lahko podjetja poslujejo. Podjetje lahko samo določi ceno svojega zdravila, vendar ne sme preseči določene zgornje meje dobička, o kateri se pogajajo predstavniki farmacevtskih podjetij in vlade oziroma ustreznih regulativnih organov. Vlada ali regulativni organi se pogajajo s proizvajalci in določijo stopnjo donosa z uporabo zapletenih formul, ki upoštevajo operativne stroške, izdatke za promocijo ter stroške raziskav in razvoja (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). V študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator je Združeno kraljestvo edino, ki uporablja nadzor dobička (EFPIA, 2021a; Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Tudi omejitev oziroma nadzor dobička proizvajalca vpliva na uvedbo novega zdravila. Združeno kraljestvo uporablja sistem maksimiranja dobička (angl. Pharmaceutical Price Regulation Scheme — PPRS). Pristop PPRS je bil v veljavi od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2018. Nato je začela veljati nova shema (angl. Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access), ki pa bistveno ne odstopa od prejšnjega pristopa, tako da nadzor dobička ostaja (Genetic Alliance, 2019). Taka uredba lahko upočasni uvedbo novega zdravila, saj nova zdravila običajno povečajo dobičkonosnost farmacevtskih podjetij, nadzor dobička pa omejuje stopnje dobička podjetij. Prekoračenje meje dovoljenega dobička lahko privede do kazni, ki podjetja prisilijo v znižanje cen, zato lahko pričakujemo, da bodo podjetja postavila nižje tržne cene za svoje novo zdravilo v državi, ki nadzoruje dobiček (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).ocene tega sistema v Združenem kraljestvu na podlagi rednih poročil kažejo, da nacionalnemu zdravstvenemu sistemu zagotavlja razumne cene ter predstavlja stabilno in predvidljivo okolje za delovanje panoge. Tako so cene v Združenem kraljestvu običajno blizu povprečnim evropskim cenam (Kanavos in drugi, 2011).

Drugi posredni nadzor cen je sistem notranjih referenčnih cen ali notranja primerjava cen, ki je sicer prej politika povračil za zdravila kot cenovna politika. Sistem referenčnih cen je

sklicevanje na cene enakih ali podobnih zdravil znotraj države (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Namen referenčnih cen kot politike povračil je omejiti izdatke zdravstvene blagajne za zdravila z določitvijo višine povračila za zdravilo, ne pa znižati cene zdravil na splošno (Kajdiž & Bojnec, 2010). Na strani povpraševanja referenčne cene povečujejo cenovno elastičnost in zato zmanjšujejo povpraševanje po zdravilih z visokimi cenami. Na strani ponudbe pa referenčne cene spodbujajo cenovno konkurenco med farmacevtskimi podjetji, ki se na nevarnosti izgube tržnih deležev odzovejo z znižanjem cen svojih zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

3.2.1.2 Določanje povračil za zdravila

Mehanizmi za povračilo iz zdravstvene blagajne so tesno povezani s ceno zdravila. Zato je zelo pomembno poznavanje povezanosti med regulativnimi sistemi za določanje cen in povračil, pa tudi njihovega vpliva na dostop do zdravil in višino njihovih cen. Države članice uporabljajo celo vrsto metod pri določanju, katera zdravila so upravičena do povračila iz zdravstvene blagajne in v kolikšnem znesku. Zaradi omejene razpoložljivosti sredstev v zdravstvenem varstvu, kjer so proračuni omejeni in določeni vnaprej, in naraščajočih stroškov novih zdravstvenih tehnologij, so vlade držav članic spoznale, da ni mogoče povrniti stroškov vseh novih zdravil, in so zato uvedle regulativne mehanizme za sprejemanje odločitev o povračilu. Zaradi tega stroškov nekaterih zdravil ni mogoče povrniti, stroški ostalih zdravil se lahko povrnejo le delno, delež pri ceni zdravila pa prevzamejo pacienti. Te metode dopolnjujejo mehanizme za določanje cen in so zasnovane tako, da vplivajo na količino prodaje, pa tudi na določanje cen posameznih farmacevtskih izdelkov (Kanavos in drugi, 2011).

Kot smo omenili, je sistem notranjih referenčnih cen politika povračil. Z notranjim oblikovanjem referenčnih cen določimo najvišjo zgornjo mejo povračila med zamenljivimi izdelki, pri čemer se spodbuja uporaba cenejših generičnih zdravil. V poglavju 2.4 smo predstavili, da v Sloveniji ta pristop uporabljamo v okviru sistema najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila (Kos, 2015). Zato je sistem notranjih referenčnih cen bolj namenjen za urejanje povračil za zdravila, ki niso zaščitena s patenti. Poleg tega pa lahko odločitve o povračilu vplivajo tudi na cene zdravil (Kanavos in drugi, 2011). Države uporabljajo sistem referenčnih cen za zdravila, kjer tretji plačnik krije enak znesek povračila za vsa enaka ali podobna zdravila, združena v referenčno skupino. Referenčna skupina običajno vključuje originalno zdravilo brez patenta in njegove generične alternative. Če je cena zdravila višja od tega zneska povračila oziroma referenčne cene, mora pacient doplačati razliko med referenčno ceno in maloprodajno ceno v lekarni (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

Odločitve o povračilu stroškov inovativnih zdravil iz zdravstvene blagajne pa običajno temeljijo predvsem na terapevtskih koristih, učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravil. Ostala merila vključujejo finančne vidike, kot sta učinek na proračun in stroškovna

učinkovitost, resnost bolezni in zdravstvene potrebe. Opisani pristop uporabljamo tudi v Sloveniji, podrobneje pa je prikazan v poglavju 2.3. Farmacevtski izdelki so v skladu s tem vključeni na pozitivne ali negativne sezname (Kanavos in drugi, 2011). Poleg meril za odločanje o povračilih za zdravila se države med seboj razlikujejo po obsegu zdravil, ki so upravičena do povračila, vrstah seznamov povračil in stopnjah povračil. Večina držav ima pozitivne sezname oziroma liste povračil. Nemčija in Združeno kraljestvo imata negativni seznam, kar pomeni, da zdravil na tem seznamu ni mogoče predpisati iz okvira javnih sredstev, medtem ko uporabljajo Italija, Litva in Španija tako pozitivni kot negativni seznam. Nekatere države pa so uvedle več pozitivnih oziroma negativnih seznamov ali več različnih kategorij na seznamih. V Združenem kraljestvu imajo tako dva negativna seznama, črnega in sivega (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Črni seznam vključuje zdravila, ki jih nikoli ni mogoče financirati iz javnih sredstev, sivi seznam pa zajema zdravila, ki jih v določenih okoliščinah lahko predpisujejo in financirajo iz javnih sredstev. V tem primeru so določene skupine pacientov, ki lahko prejemajo določena zdravila za posebne namene. Vključitev določenih zdravil na črne ali sive sezname je na splošno omejena na določena manjša terapevtska področja ali zdravila za »življenjski slog«, kot so zdravila za erektilno disfunkcijo ali izpadanje las (Conférence bleue, 2015).

Povezava sistema referenčnih cen in inovativnih zdravil je preko sistema terapevtskih referenčnih cen. To je sistem za razvrščanje zdravil v skupine na podlagi terapevtskih podobnosti (Danzon & Furukawa, 2003). V okviru tega sistema v Sloveniji zdravila vključujemo v terapevtske skupine, za katere so določene najvišje priznane vrednosti (Kos, 2015). Terapevtska referenčna skupina lahko vključuje tudi inovativna zdravila s patentom. Zdravstveni organi določijo referenčno ceno za vsako skupino na podlagi zdravila z najnižjo ceno. Če je cena proizvajalca postavljena nad to referenčno raven, mora razliko doplačati pacient. Terapevtske referenčne cene se razlikujejo od nadzora cen proizvajalca po tem, da se nanašajo na raven povračila za zdravilo in ne na njegovo ceno (Dukes, Haaijer-Ruskamp, de Jonckheere & Rietveld, 2003). Nemčija in Nizozemska sta še posebej znani po svojih terapevtskih referenčnih cenovnih sistemih. Terapevtske referenčne cene naj bi povzročale pritisk na cene (Danzon & Furukawa, 2003). Razlog je v tem, da zdravila, katerih cena je višja od referenčne, zahtevajo znatno doplačilo s strani pacienta, zaradi česar so manj privlačna. Strožji sistemi terapevtskih referenčnih cen so zato lahko povezani z nižjimi cenami v primerjavi z manj strogimi sistemi terapevtskih referenčnih cen. Terapevtsko referiranje običajno tudi zakasni uvedbo zdravila, ker upravni postopek zahteva preučitev terapevtskih podobnosti, kar upočasni dostop zdravila do trga (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Finančne vidike novih inovativnih zdravil določajo zdravstveni organi na podlagi farmakoekonomskih dokazov. V zadnjih letih se za opisovanje uporabe ekonomskih metod pri določanju vrednosti nove oblike zdravljenja uporablja izraz določanje cen in povračil na podlagi vrednosti (Kanavos in drugi, 2011). S tem skušajo vzpostaviti cene in povračila za zdravila z izračuni, kjer stroške novih zdravil pretehtajo glede na njihove neposredne in

posredne koristi. Farmakoekonomsko analizo uporabljamo za določanje stroškovne učinkovitosti zdravila glede na določen nabor standardnih načinov zdravljenja. Ocenjujemo razmerje med stroški zdravljenja, ki vključujejo ceno zdravila, bivanje v bolnišnici, operacijo in oskrbo, ter ustreznimi merami njegovega učinka. V ta namen uporabljamo metode, kot so analiza stroškov in dobrobiti, analiza stroškov in koristi, analiza stroškov in učinkov ali uspešnosti in analiza zmanjševanja stroškov (Drummond, Sculpher, Torrance, O'Brien & Stoddart, 2005). Podobno kot pri terapevtskih referenčnih skupinah lahko farmakoekonomske instrumente upočasnijo postopek, kar vpliva na zakasnjeno dostopnost novega zdravila (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Tudi pogajanja med plačniki in proizvajalci predstavljajo običajen način določanja stopnje povračila oziroma višine povračila iz zdravstvene blagajne za nova zdravila. Proizvajalec, ki je imetnik patenta, ima monopolni položaj za določeno zdravilo, vendar pa monopola v veliki meri ne more udeležiti, saj ima tržno moč tudi javna zdravstvena zavarovalnica, ki ima status monopsonista (edinega kupca v imenu pacientov). Zato ni mogoče pričakovati, da bo dogovorjena cena nerazumno visoka ali nizka. Pričakujemo lahko, da rezultati pogajanj ne bodo povzročili pretirane obremenitve za javni zdravstveni sistem ali da bo določena cena, ki bo za proizvajalca izredno nizka in bo preprečevala prihodnja vlaganja v raziskave in razvoj. Pri pogajanjih lahko upoštevajo klinične dokaze in terapevtsko vrednost zdravila. Cene se pogosto določajo tudi na podlagi količinskih napovedi, to so dogovori o ceni glede na količino, če pa so količine presežene, se lahko uporabi določba o vračilu, ki od proizvajalcev zahteva povračilo presežnih prihodkov javnim plačnikom in/ali ponovna pogajanja o cenah (Kanavos in drugi, 2011).

Eden od regulativnih elementov je tudi patentna zaščita novega zdravila. Farmacevtske družbe menijo tudi, da so države, ki strogo uveljavljajo patentno zaščito, privlačnejše od držav, ki patentne zaščite ne uveljavljajo striktno, ker jih strogo izvrševanje štiti pred konkurenco bioekvivalentnih zdravil. Skladno s Pravilnikom o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Ur. l. RS, št. 102/10 in 17/14 – ZZdr-2), sta bioekvivalentni zdravili tisti, ki vsebujeta isto učinkovino, če sta farmacevtsko ekvivalentni. To pomeni, da imata enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin v isti farmacevtski obliki in ustrezata istim ali primerljivim standardom ali sta farmacevtsko alternativni (vsebujeta različne soli, estre, etre, izomere, zmesi izomerov, komplekse ali derivate aktivnega dela učinkovine) ali pa se razlikujeta v farmacevtski obliki ali jakosti. Hkrati pa sta njuni biološki uporabnosti (hitrost in obseg) po aplikaciji enakega molarnega odmerka v sprejemljivih in vnaprej določenih mejah, ki zagotavljajo primerljive lastnosti teh dveh zdravil v pogojih in vivo, tj. podobnost v smislu njune varnosti in učinkovitosti. Tako lahko prihod bioekvivalentnega zdravila na trg predstavlja konkurenco, zato močnejša patentna zaščita spodbudi farmacevtska podjetja, da vstopijo na trg relativno zgodaj, ker je njihovo obdobje ekskluzivnosti po vstopu dobro zaščiteno. Poleg tega lahko močnejša patentna zaščita zagotovi manjši pritisk na visoke začetne cene zdravila, ker so farmacevtska podjetja pri cenah prizanesljivejša, če je zdravilo pod patentno zaščito dovolj dolgo, da se

medtem povrnejo stroški raziskav in razvoja zdravila (Verniers, Stremersch & Croux, 2011). Park in Wagh (2002) sta razvila Indeks patentnih pravic, ki se uporablja za mednarodno razvrščanje patentnih režimov. Indeks temelji na petih kriterijih, in sicer pokritosti (predmet, ki ga je mogoče patentirati), trajanju (trajanje zaščite), uveljavljanju (mehanizmi za uveljavljanje patentnih pravic), članstvu v mednarodnih patentnih pogodbah in omejitvi pri uporabi patentnih pravic. ZDA imajo najmočnejši patentni režim (z oceno 5), sledita Avstrija (4,7) in Nemčija (4,5). Vse evropske države so v svetovnem merilu na vrhu lestvice patentnih režimov, je pa Romunija z 2,7 najslabše ocenjena evropska država in se lahko primerja z državami, kot sta Peru in Bangladeš.

3.2.1.3 Regulacija zdravil z visokimi cenami

Da bi države lahko zagotovile hitro dostopnost novih inovativnih zdravil, ki imajo navadno zelo visoke cene poleg že omenjenih mehanizmov določanja cen in povračil zdravil, uporabljajo tudi druga podporna orodja, kot so vrednotenje zdravstvenih tehnologij, obzorje novih zdravil (angl. horizon scanning) in sporazumi o delitvi tveganj (angl. managed-entry agreements). Namen je uravnoteženje hitre dostopnosti novih zdravil za paciente in dolgoročne finančne vzdržnosti za državo (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

Države vse pogosteje uporabljajo metode in načela vrednotenja zdravstvenih tehnologij za usmerjanje svojih odločitev o povračilu stroškov, pa tudi za odločanje o cenah zdravil. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij je metoda za določanje, ali novo zdravilo zagotavlja ekonomsko najugodnejšo ponudbo glede na primerljive obstoječe izdelke in je stroške tega zdravila zato mogoče povrniti (Kanavos in drugi, 2011). Nanaša se na sistematično vrednotenje lastnosti, učinkov in vpliva zdravstvene tehnologije (zdravila, pripomočkov, cepiv, postopkov in sistemov) ter preučuje družbeni, ekonomski, organizacijski in etični vidik zdravstvenega posega ali zdravstvene tehnologije. Kot osnovo za odločanje uporablja precej širok spekter elementov. Informacije temeljijo pretežno na ekonomskih analizah, ki so pri dragih zdravilih še toliko bolj pomembne. Uporabljajo se zlasti analize stroškov in dobrobiti ter analize stroškov in učinkov ali uspešnosti (Fens, van Puijenbroek & Postma, 2021). Obseg, v katerem odločitve o cenah in povračilih temeljijo na vrednotenju zdravstvenih tehnologij, se razlikuje med državami. Številne države uporabljajo vrednotenje za informiranje pri odločanju o povračilu stroškov in financiranju vseh novih zdravil, medtem ko druge uporabljajo vrednotenje le, če obstaja razlog za zaskrbljenost, na primer zaradi visoke cene zdravila ali negotovosti glede njegove učinkovitosti. Na ravni EU je potekalo skupno delo na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij v okviru Evropske mreže za vrednotenje zdravstvenih tehnologij, kjer si prizadevajo okrepiti praktično uporabo pri čezmejnem sodelovanju (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

Obzorje novih zdravil oziroma spremljanje razvoja in potenciala novih zdravil samo po sebi ni politika cen in povračil za zdravila. Je pa orodje, ki pomaga državam, da se pripravijo na uvedbo novih zdravil z visokimi cenami, ki bodo verjetno močno vplivala na zdravstveni

proračun. Cilj je prepoznati pomembne farmacevtske inovacije, preden te pridejo na trg. Gre za nenehno zbiranje podatkov in analiziranje rezultatov raziskav in literature, kar izboljša vpogled v pričakovane stroške in tako omogoča pravočasno odločanje in pogajanja o ceni (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Metodologija obzorja novih zdravil je v podporo vrednotenju zdravstvenih tehnologij. Princip obzorja novih zdravil na splošno sledi procesu petih zaporednih faz. Začnemo z identifikacijo oziroma opredelitvijo novih zdravil v razvoju, ki bi lahko prejela dovoljenje za promet v naslednjih 3 letih, sledita izbor in prednostno razvrščanje novih zdravil glede na stopnjo možnega vpliva na javni zdravstveni sistem na podlagi vnaprej določenih meril in kriterijev, nato podamo podrobno oceno za zdravila, za katera ocenjujemo, da bi lahko imela velik vpliv, in delimo rezultate s ključnimi deležniki. Na koncu sledita še vrednotenje rezultatov in opazovanje (Ivanovic, Capone, Raffaelli, Pantò & Marangi, 2021). Obzorje novih zdravil je precej nova dejavnost, povezana z zdravili. Od leta 2018 se sistematično uporablja le v nekaj državah, od teh je šest evropskih držav, kar prikazujemo v Prilogi 1. Druge države pa imajo vpeljanih nekaj elementov obzorja novih zdravil oziroma napovedujejo njihovo uporabo za nekatera zdravila (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

V nekaterih primerih, zlasti pri dragih inovativnih zdravilih, se lahko izkaže, da je zadovoljive ocene zdravstvenih tehnologij zaradi omejene količine razpoložljivih podatkov težko izvesti. Zato se lahko zdravstveni organ odloči, da taka zdravila ne bodo upravičena do povračila. Vendar pa lahko to pacientom prepreči dostop do določenih nujno potrebnih inovativnih zdravil (Kanavos in drugi, 2011). Da bi lažje premagovali ovire, kot so visoke cene inovativnih zdravil, in zmanjšali negotovosti za javne plačnike, uporabljamo sporazume. Vse več držav uporablja tako imenovane sporazume o delitvi tveganj za nova zdravila z visokimi cenami. Izkazalo se je, da je povečana dostopnost inovativnih zdravil skladna s povečanjem števila izvršenih sporazumov. Gre za sporazum med proizvajalci na eni strani in zdravstvenimi organi ali kupci na drugi strani, ki se dogovorijo, kako si bodo razdelili tveganje glede na učinkovitost in delovanje novega zdravila. Kjer so sporazumi o delitvi tveganj zelo razširjeni, lahko nadomestijo redne postopke določanja cen in povračila. Sporazumi o delitvi tveganj običajno ločimo na finančno usmerjene, to so sporazumi o raznih popustih in omejevanju cene ali sporazumi o ceni in obsegu prodaje. Poznamo pa še zdravstveno usmerjene sporazume, ki temeljijo na uspešnosti zdravljenja oziroma na zdravstvenih rezultatih. To so na primer jamstva za izid (tj. sporazum, v katerem proizvajalec zagotavlja rabate, povračila ali prilagoditve cene, če izdelek ne doseže dogovorjenega cilja izida) in kritje z razvojem dokazov (tj. povračilo, če bi dodatni podatki in dokazi, zbrani v okviru klinične oskrbe, dodatno pojasnili vpliv zdravila in primernost pacientov) (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Trenutno je prevladujoča uporaba finančno utemeljenih sporazumov, čeprav se vedno pogosteje uporabljajo tudi sporazumi, ki temeljijo na uspešnosti zdravljenja (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019; Fens, van Puijenbroek & Postma, 2021). Glavne indikacije, za katere sklepamo sporazume, so onkologija, revmatologija, hepatitis in diabetes. Ker so sporazumi o delitvi tveganj pogosto zaupne

narave, je vpogled v splošni učinek takih sporazumov omejen (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019).

3.2.1.4 Primerjava evropskih držav z vidika odločanja o ceni in povračilu stroškov za zdravilo

Nacionalne regulativne ureditve področja zdravil se med evropskimi državami zelo razlikujejo, kar vpliva na raznoliko dostopnost novih zdravil v evropskem prostoru. Po Direktivi 89/105/EGS morajo sicer potrebne odločitve o ceni in povračilu za zdravilo sprejeti v 90 dneh (180 dni za postopke, ki vključujejo povračilo in določanje cen). V realnosti pa pri dostopnosti novih zdravil, ki so na seznamu povračil, prihaja do zamud, kar je delno mogoče pripisati procesu vrednotenja in odločanja. Predpostavljamo, da večji kot je nabor instrumentov, s katerimi država določa cene in povračila za zdravila, večje so zamude pri dostopnosti zdravil, kar je razvidno tudi iz Priloge 1.

Države z največjo verjetnostjo velikega števila dostopnih novih zdravil, ki hitro pridejo na trg, so tiste države, ki izvajajo blag nadzor cen zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Direktni nadzor cen zdravil poveča zamude ali pa zmanjša verjetnost uvedbe novega zdravila v državi, ki uporablja to cenovno politiko, in ti učinki se prenašajo tudi na druge trge preko sistema ERP (Kyle, 2007; Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007; Danzon, Wang & Wang, 2005; Verniers, Stremersch & Croux, 2011). Tudi cena zdravila je običajno nižja v državah, ki uporabljajo nadzor cen, kot v državah, ki tega ne uporabljajo (Kyle, 2007). To potrjuje tudi domnevo, da nadzor cen negativno vpliva na zamudo in število dostopnih zdravil (Danzon, Wang & Wang, 2005). Po rezultatih študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 imata Italija in Francija, v primerjavi z Nemčijo, večje zamude pri dostopnosti novih zdravil (EFPIA, 2021a). Ker gre za primerljive trge po velikosti prebivalstva, lahko sklepamo, da je razlika v dostopnosti zdravil povezana tudi z višjo stopnjo regulative v državi. Obe, tako Italija kot Francija, uporabljata cenovne mehanizme, kot je sistem ERP, ocenjujeta terapevtske vrednosti in stroškovno učinkovitost ter referirata cene zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Postopki evalvacije in pogajanj so lahko dolgotrajni in vplivajo na nižje cene zdravil ter s tem na manjšo privlačnost trga za proizvajalce. Nadzor cen, ki znižuje cene zdravil pod pričakovano raven na podlagi državnega dohodka na prebivalca, lahko negativno vpliva in poveča zamude pri dostopnosti, celo na trgih z razmeroma visokim dohodkom, kot sta Francija in Belgija. Tako lahko za države, ki imajo razpoložljive številne instrumente za nadzor cen in določanje stopnje povračil, kot so Belgija, Francija, Grčija in Portugalska, zamude pri dostopnosti novih zdravil pripišemo strogim nacionalnim regulativnim ureditvam področja zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

Nemčija in Združeno kraljestvo sta najmanj regulirana oziroma nadzorovana trga, oba uporabljata le posredne nadzore cen, referenčne cene v Nemčiji in nadzor dobička v Združenem kraljestvu. V Nemčiji lahko proizvajalec zdravila z novo učinkovino v prvem

letu po pridobitvi dovoljenja za promet sam postavlja ceno zdravila; tako lahko proizvajalci dosežejo visoke cene novih zdravil. Po pretečenem začetnem obdobju pa se začnejo pogajanja o ceni in povračilu, na podlagi dokazane dodane terapevtske koristi zdravila in sistema referenčnih cen (Panteli in drugi, 2016). Ko zdravilo pridobi dovoljenje za promet, se zanj pripravi znanstvena ocena dodane terapevtske koristi. Za razliko od mnogih drugih držav Nemčija nima pozitivne liste za zdravila. To pomeni, da se načeloma krijejo stroški vseh zdravil, razen zdravil, ki niso bila uspešna pri oceni koristi, zdravil, ki so bila izključena z zakonom (npr. zdravila za življenjski slog), in nekaterih zdravil brez recepta. Ocene koristi se lahko na zahtevo proizvajalca revidirajo najprej čez eno leto (novi dokazi ali zaradi izteka prejšnje odločbe o kritju). Ker nemški zdravstveni sistem načeloma krije stroške vseh zdravil, se Nemčija pri uravnavanju porabe zdravil v glavnem opira na cenovne mehanizme (obvezni popusti, pogodbeni rabati, referenčne cene (za zdravila brez dokazane dodane terapevtske koristi) in pogajanja o cenah (za zdravila z dokazanimi dodanimi terapevtskimi koristmi) (Busse & Blümel, 2014). Tudi v Združenem kraljestvu proizvajalec sam postavlja ceno zdravila, z omejitvijo dobička oziroma rasti prodaje. V Združenem kraljestvu se zdravila teoretično povrnejo v javno financiranem (obveznem) zdravstvenem sistemu takoj po izdaji dovoljenja za promet, torej pred zaključkom postmarketinškega ocenjevanja (Panteli in drugi, 2016).

Tudi Danska agencija za zdravila nima vpliva na oblikovanje cen zdravil. Danska ima prosto določanje cen, vendar so omejitve povračil urejene v ambulantnem sektorju. Za zdravila v bolnišničnem sektorju pa se uporabljajo razpisi in cene, katerih osnova je sistem ERP (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019). Tudi ko proizvajalci svobodno določajo svoje cene, na te vplivajo posredni ukrepi, na primer sistem referenčnih cen, vzporedni uvoz, zakonsko uveljavljeni popusti in rabati ter individualni pogodbeni dogovori med plačniki in proizvajalci (Panteli in drugi, 2016). Tako tudi brez nadzora cen zdravil to ni nereguliran trg. Evropske vlade in organi še vedno obsežno posredujejo na trgu zdravil, saj na primer zagotavljajo zdravstveno zavarovanje svojim državljanom in podeljujejo patente (Kanavos, Vandoros, Irwin, Nicod & Casson, 2011).

Medtem pa na Švedskem cene predlagajo proizvajalci. Dolgo časa o cenah niso razpravljali; pogajanja so se uveljavila šele v zadnjih letih. Nasprotno pa imata ministrstvi na Nizozemskem in Poljskem zadnjo besedo pri določanju cen ob upoštevanju predlogov proizvajalcev. V Avstriji cene določa ministrstvo na podlagi zakonskih določil, o povračilnih cenah pa se pogajajo socialno zavarovanje in proizvajalci. V Italiji se proizvajalci in Italijanska agencija za zdravila sočasno pogajajo o ceni in povračilu stroškov. Belgija, Francija in Nemčija neodvisno ocenjujejo dodano korist novo odobrenih zdravil ter določajo cene ali zneske povračil na podlagi ustreznih rezultatov. Pomembne razlike obstajajo tudi znotraj te skupine: medtem ko v Franciji in Nemčiji morebitna pogajanja o ceni potekajo po zaključku vrednotenja, belgijsko ministrstvo za gospodarske zadeve med postopkom ocenjevanja določi najvišje cene, o stopnji povračila pa se med postopkom ocenjevanja

pogaja Komisija za farmacevtska povračila pri Nacionalnem inštitutu za zdravstveno in invalidsko zavarovanje (Panteli in drugi, 2016).

V večini držav, razen v Nemčiji in Združenem kraljestvu, so zdravila dostopna po odobritvi cene in povračila, se pravi po opravljenem postmarketinškem ocenjevanju. Obstaja pa nekaj izjem. V Franciji so zelo inovativna zdravila brez terapevtskih alternativ lahko dostopna že pred pridobitvijo dovoljenja za promet. V okviru te sheme zgodnjega dostopa, imenovane "Autorisation Temporaire d'Utilisation", se cene določajo prosto. Ta zdravila so še naprej v postopku določitve cene in povračila stroškov v fazi postmarketinške ocene, dokler s proizvajalcem ni dosežen dogovor o ceni. Če je dogovorjena cena nižja od prvotno zaračunane cene, morajo proizvajalci razliko vrniti. V Italiji se lahko začasni sporazumi o dostopnosti zdravila sklenejo na regionalni ravni, preden se sklenejo centralizirana pogajanja o cenah in povračilu. V Avstriji so lahko zdravila, ki so v fazi ocenjevanja, na voljo v izjemnih primerih po predhodni odobritvi (Panteli in drugi, 2016).

Za države s proaktivnim obnašanjem za zagotavljanje dostopnosti dragih inovativnih zdravil lahko sklepamo, da bodo hitreje uvedle novo zdravilo na trg, saj bodo pripravljene na določanje prednostnih nalog in preudarno dodeljevanje sredstev. Oblikovanja in pogajanja o ceni in povračilu bodo zato stekla hitreje, kar bi lahko vodilo do hitrejše dostopnosti novih zdravil. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij je poznano vsem evropskim državam (Priloga 1). Nekatere države uporabljajo elemente vrednotenja zdravstvenih tehnologij pri svojih odločitvah o cenah in povračilu stroškov, nekatere tudi na sistematičen način z implementiranimi ocenjevalnimi postopki. Velikih razlik pri hitrosti dostopnosti držav glede na uporabo vrednotenja nismo zaznali, kar lahko nakazuje na to, da rezultati vrednotenja zdravstvenih tehnologij sicer pomagajo pri odločanju, a so lahko postopki vrednotenja zamudni oziroma moramo postopek vrednotenja začeti pravočasno. Obzorje novih zdravil je precej nov pristop v povezavi z novimi zdravili, zato ga vse države še niso implementirale. Ker so številne države izrazile potrebo po zgodnjem dostopu do informacij o razvoju inovativnih farmacevtskih izdelkov, se je pojavila pobuda Horizon Scanning Initiative, ki naj bi začela delovati leta 2022 (Lepage-Nefkens in drugi, 2017). Želja je, da se vključi čim več držav in se tako zagotovi dostop do zadostnih informacij, ki lahko pomagajo pri hitrem odzivu in s tem hitrem odločanju pri zagotavljanju dostopnosti novih zdravil. Sporazumi o delitvi tveganj so že bolje poznani zdravstvenim organom v evropskih državah. Nekatere države, kot so Madžarska, Poljska, Španija, upravljajo več 100 sporazumom o delitvi tveganj, medtem ko je število sporazumov v drugih državah manjše (npr. manj kot 100 v Bolgariji in Romuniji, manj kot 20 na Finskem in manj kot 10 v Grčiji in na Norveškem). Razlike v številu sporazumom o delitvi tveganj so posledica dejstva, da so bile zakonske zahteve za izvajanje le-teh uvedene v različnih časovnih obdobjih (Vogler, Zimmermann & Haasis, 2019), zato se ti najverjetneje ne odražajo tako očitno v hitri dostopnosti novih zdravil na vzorcu držav v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020.

3.2.2 Cenovna povezanost evropskih trgov

Rezultati številnih študij so pokazali, da je vidik (pričakovane) cene novega zdravila v posamezni državi eden izmed glavnih dejavnikov, ki vplivajo na število dostopnih zdravil in hitrost dostopnosti v tej državi (Danzon, Wang & Wang, 2005; Verniers, Stremersch & Croux, 2011; Kyle, 2006; Costa-Font, McGuire & Varol, 2015).

Za farmacevtski trg sta značilni nizka cenovna elastičnost in velika tržna moč, ne le v Evropi, temveč na vseh trgih, kjer je razširjeno javno financiranje zdravstva in se uveljavljajo patentne zaščite za zdravila. V državah, kjer so zdravila subvencionirana, pacienti navadno ne poznajo prave cene zdravila, zato se zdi, da imajo nizko cenovno elastičnost, imetniki patentov pa imajo tržno moč (Brekke, Holmås & Straume, 2008).

Cilj zdravstvenih regulatornih organov je plačevati dostopne cene, ki niso višje kot v sosednjih ali gospodarsko podobnih državah. Kot smo že omenili v poglavju 3.2.1.4, večina članic EU pri pogajanjih o cenah uporablja sistem ERP, ki je zelo razširjena metoda oblikovanja cen zdravil. Število trgov, ki uporabljajo sistem ERP, da bi določali ali vplivali na ceno zdravila v svoji državi, nenehno raste; tisti, ki so sistem že uvedli, pa redno uvajajo strožja in zahtevnejša pravila. Večina EU držav, z izjemo Združenega kraljestva in Švedske, uporablja sistem ERP kot glavno sistematično merilo za določanje cen zdravil. Se pa države razlikujejo po številu referenčnih držav, vključenih v košarico (od 1 do 31 držav), po metodah izračuna primerjalne cene zdravila (povprečne cene, najnižje cene ali druge metode izračuna), katero vrsto cene pri tem uporabijo (proizvajalčevo, veletrgovsko, maloprodajno ceno) in za cene katerih skupin zdravil se sistem ERP uporablja. Večina držav uporablja sistem ERP predvsem za zdravila, ki so javno povrnjena (Rémuzat in drugi, 2005), in zdravila z novimi učinkovinami, ki nimajo enakovrednega ali terapevtsko primerljivega zdravila na trg (Vogler, Schneider & Lepuschütz, 2020). Danska od leta 2009 uporablja sistem ERP samo za nova zdravila v bolnišničnem sektorju, Portugalska pa je iz svojega sistema izključila zdravila, ki se uporabljajo v bolnišnicah. Nekatere države uporabljajo ta sistem kot glavno pogajalsko osnovo, medtem ko ga druge države uporabljajo le kot podporo pogajanjem. Šest držav, Belgija, Finska, Italija, Nemčija, Poljska in Španija, uporablja sistem ERP na podporni osnovi, kar pomeni, da cene zdravil v drugih državah ne uporabljajo kot edino osnovo svojih pogajanj (Rémuzat in drugi, 2015).

Zaradi cenovne povezanosti različnih trgov sistem ERP predstavlja večji pritisk na države, ki jih imajo druge države v svoji košarici referenčnih držav, da ohranijo visoke cene, še posebej, če želijo zagotoviti zgodnjo uvedbo novih zdravil na trg ali da podprejo nacionalno farmacevtsko industrijo. Posledica sistema ERP je težnja, da farmacevtska podjetja postavijo visoke začetne cene svojih zdravil v državah, ki so referenčne številnim drugim državam. Te ravni cen nato postanejo okvirne cene za druge države, ki uporabljajo sistem ERP za oblikovanje cen na svojih trgih (Leopold in drugi, 2012). Tako farmacevtska podjetja težijo k višjim cenam na nemškem trgu, saj te cene pozneje postanejo referenčne cene za 16 drugih držav, ki imajo Nemčijo v svoji košarici (Richter, 2008).

Tudi če država ne uporablja sistema ERP za oblikovanje cen zdravil, ima lahko ta pomembne učinke na prelivanje cen. Sistem ERP spodbuja podjetja, da najprej uvedejo zdravila na trg v državah z višjimi cenami, nato pa morda zakasnjijo ali pa sploh ne uvedejo zdravila na trg v državah z nižjimi cenami, da ne bi znižala povprečne cene zdravila. Posledično podjetja zahtevajo visoke cene v Nemčiji, ki se pogosto uporablja kot država prve uvedbe (Vogler, Zimmermann & Babar, 2016). Tako lahko odločitve o zakasnitvi uvedbe zdravila na določene trge zaradi spodkopavanja cen v državah s sicer višjimi cenami povzročijo izgubo blaginje državam z nizkimi cenami (Danzon, Wang & Wang, 2005). Države, kot sta Grčija in Portugalska, v sistemu ERP referirajo države z nizkimi cenami, kar povečuje pritisk na znižanje cen zdravil v državi. Referiranje med državami in s tem širjenje nizkih cen podjetje še bolj odvrča od zgodnje uvedbe zdravila. Na drugi strani pa Danska pri uporabi sistema ERP izključuje države z relativno nizkimi cenami (Grčijo, Portugalsko in Španijo), kar ne povzroča nizkih cen in daje podjetjem spodbude za zgodnjo uvedbo novih zdravil (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007).

3.2.3 Obseg razpoložljivih finančnih sredstev za zdravstveno varstvo

Koliko denarja država nameni za zdravstveno varstvo, je seveda odraz njenega ekonomskega stanja. Verniers, Stremersch in Croux (2011) so mnenja, da država, kjer imajo nacionalni zdravstveni organi na voljo velik proračun za zdravstveno varstvo, dlje čaka na novo zdravilo. Farmacevtska podjetja bi sicer bila bolj pripravljena na začetek poslovanja v državah z visokimi izdatki za zdravstvo na prebivalca, saj imajo te države morda bolj naklonjen odnos do novih zdravil. Vendar pa bi lahko višji izdatki za zdravstvo na prebivalca zmanjšali težnje zdravstvenih organov, da zagotovijo hiter dostop do novih zdravil ali dovolijo visoke cene, saj čutijo večji proračunski pritisk. Države, ki imajo tradicionalno visoke izdatke za zdravstvo (tak primer je Francija), naj bi bile bolj zaskrbljene zaradi ohranjanja zastavljenih proračunov, zlasti po finančni krizi. S svetovno finančno krizo leta 2008 je bila večina držav prisiljena zmanjšati svoj proračun, izdatki za zdravstveno varstvo pa so postali glavni cilj prizadevanj za omejevanje stroškov. Največje število ukrepov za omejitev javnih izdatkov za zdravila so izvedli na Islandiji, v Baltskih državah, v Grčiji, Španiji in na Portugalskem. Ukrepi so obsegali predvsem znižanje cen in spremembe doplačil, stopnje davka na dodano vrednost in distribucijske marže. Zdravila sicer predstavljajo manjši del zdravstvenih izdatkov kot pa na primer bolnišnična in zunajbolnišnična zdravstvena obravnava. V povprečju tako 19,1 % vseh izdatkov za zdravstvo v Evropi porabimo za farmacevtske izdelke in drugo medicinsko blago. Pri dragih boleznih, kot sta rak in revmatoidni artritis, predstavljajo zdravila celo manj kot 10 % skupnih stroškov bolezni (EFPIA, 2021b).

Podatki kažejo, da so med državami članicami EU v letu 2020 najvišje izdatke za zdravstveno varstvo glede na višino BDP imele Nemčija, Francija in Švedska (med 11,4 % in 12,5 %). Na zadnjih mestih po višini zdravstvenih izdatkov glede na BDP pa so Poljska in Romunija (OECD, 2021). Naša primerjava za zamude pri dostopnosti novih zdravil in

izdatkov za zdravstveno varstvo v državah za potrebe magistrskega dela ni potrdila varčevalnega obnašanja držav. Ugotovili smo, da imajo države, ki so prve prejele novo zdravilo, znatno višje izdatke za zdravstveno varstvo, kot jih imajo države na koncu lestvice dostopnosti zdravil. Nemčija, ki je po dostopnosti na prvem mestu, ima vrednost zdravstvenih izdatkov glede na BDP okoli 12,5 %, Romunija na zadnjem mestu po dostopnosti pa skoraj pol manj. Nekaj držav, na primer Norveška in Francija, je tudi takih, ki imajo visoke izdatke, a zamude pri dostopnosti. Pri teh državah se lahko kaže pritisk nižanja izdatkov za zdravstveno varstvo. Povišanje izdatkov za zdravstvo na prebivalca lahko kaže tako na večjo pripravljenost za zagotavljanje dobre zdravstvene oskrbe državljanom kot tudi na večji proračunski pritisk, ki se lahko izniči. Tako gre lahko povezava zdravstvenih izdatkov in dostopnosti zdravil v dve smeri. Bodisi ima država visoke izdatke za zdravstvo in se bo zato dogovorila za visoko ceno in tako omogočila hitrejši prihod zdravil na trg bodisi morajo zdravstveni organi države upoštevati proračunske omejitve, kar posledično pomeni daljša pogajanja o ceni in večje zamude pri prihodu zdravila na trg (Danzon, Wang & Wang, 2005).

Ekonomska moč države pa vpliva tudi na enega od regulativnih vidikov uvedbe novega zdravila, in sicer na ceno novega zdravila. BDP na prebivalca lahko vpliva na dostopnost novih zdravil v posamezni državi. Povprečna pričakovana cena novega zdravila je pozitivno povezana z višino BDP na prebivalca, pričakovana cena in BDP na prebivalca pa sta pozitivno povezana s številom novo uvedenih zdravil (Danzon, Wang & Wang, 2005). Pri večini nacionalnih regulativnih sistemov NDC za novo zdravilo temelji na referenčnih cenah zdravila v drugih državah, lahko tudi s pribitkom, če za novo zdravilo uspešno dokažemo vrhunsko učinkovitost, varnost. Kot smo omenili v poglavju 3.2.1.2, regulativni organi z ekonomskim vrednotenjem oziroma analizo stroškovne učinkovitosti ocenijo inkrementalno razmerje med prirastnimi stroški in prirastnimi učinki (v nadaljevanju ICER) novega zdravila glede na obstoječe alternativno zdravljenje. Prirastni stroški in prirastni učinki nam pokažejo, koliko so stroški in/ali učinkovitost narasli v primeru, da je bila izbrana boljše alternativa zdravljenja. Vsaka država pa ima določene svoje vrednosti za prag ICER. Če je vrednost ICER novega zdravila v skladu z nacionalnim pragom, je NDC novega zdravila stroškovno učinkovita za državo. Čeprav večina regulativnih sistemov neuradno upošteva stroškovno učinkovitost glede na obstoječa zdravila kot enega od dejavnikov pri svojih odločitvah o ceni in povračilu za zdravilo, so pomembni tudi drugi dejavniki. Ne glede na to, kako in koliko se upošteva ICER, bi se državna ponudbena cena za dano zdravilo razlikovala med državami zaradi razlik v ceni obstoječih alternativ, stroškov drugih zdravstvenih virov in razlik v pragovih ICER, ki so verjetno povezani z dohodkom na prebivalca. To pomeni, da bi bilo za podjetje racionalno, da uvede zdravilo na trgih, kjer lahko zaračunava višje cene, to je v državah z razmeroma visokim dohodkom na prebivalca, ob predpostavki, da je dohodek bodisi pozitivno povezan s pragovi ICER in/ali cenami obstoječih izdelkov bodisi negativno povezan s cenovno elastičnostjo povpraševanja (Danzon, Wang & Wang, 2005). Tako je povezava ravni BDP na prebivalca in višine cen zdravil v državi preko nacionalnega praga ICER. Določi se prag prirastnih stroškov in

prirastnih učinkov, ki določa zgornjo mejo, ki so jo posamezni sistemi zdravstvenega varstva pripravljene plačati na dodatno enoto učinka (Kanavos in drugi, 2011). Večina nacionalnih pragov ICER spada v priporočeni razpon, z vrednostjo od 1-kratne do 3-kratne višine BDP na prebivalca (Cameron, Ubels & Norström, 2018). Tako so zdravstvene intervencije zelo stroškovno učinkovite, če imajo ICER pod vrednostjo BDP na prebivalca, stroškovno učinkovite, če je ICER 1–3-krat večji od BDP na prebivalca, in niso stroškovno učinkovite, če je ICER > 3-krat BDP na prebivalca. Vendar pa tudi najbolj premožne države menijo, da bi moral biti sprejemljiv prag ICER okoli 1–1,5-krat večji od BDP na prebivalca. Tako imajo države z višjim BDP pogosto na voljo več sredstev za vlaganje v zdravstvene sisteme, zaradi česar je prebivalstvo teh držav bolj zainteresirano za višjo raven zdravja. Posledica tega je, da so bogate države izpostavljene posebnemu tveganju prevelikega vlaganja v nove, drage zdravstvene intervencije (Nimdet, Chaiyakunapruk, Vichansavakul & Ngorsuraches, 2015).

Kakovost in količina razpoložljivih podatkov o nacionalnih pragovih ICER sta slabi v primerjavi z velikim pomenom ustreznih naložb v zdravstveno varstvo. Obstaja očitno tveganje, da bi države lahko preveč ali premalo vlagale v zdravstveno varstvo, če bi njihov postopek odločanja temeljil na napačnih domnevah ali na metodologijah, ki ne bazirajo na dokazih (Cameron, Ubels & Norström, 2018). Zato smo za potrebe magistrskega dela za oceno nacionalnih vrednosti praga ICER v državah študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 uporabili nacionalne vrednosti BDP na prebivalca. Vrednosti so prikazane v Prilogi 1. Ugotovili smo, da imajo trgi, kjer so nova zdravila dostopna najkasneje, res najnižje vrednosti BDP na prebivalca in s tem tudi najnižje cene zdravil. Države, ki hitro dobijo nova zdravila, sicer imajo visoke dohodke na prebivalca, a na primer Norveška in Irska z najvišjim BDP na prebivalca vseeno nista na prvih mestih po dostopnosti zdravil in tudi nimata najvišjih cen zdravil v Evropi. Lahko sklepamo, da še drugi dejavniki vplivajo na hitrost dostopnosti novih zdravil oziroma se uporabljajo tudi drugi regulativni pristopi za pogajanje o cenah zdravil.

3.2.4 Heterogene cene zdravil na evropskih trgih

V poglavju 3.2.2 smo prikazali, kako so evropski trgi med seboj cenovno povezani, a so cene zdravil zelo heterogene. Cene zdravil so posledica razlik tako v nacionalni regulativi farmacevtske dejavnosti kot v ekonomski moči države in višini izdatkov za zdravstvo. Cena zdravila je eden od ključnih dejavnikov za uvedbo zdravila na dotični trg, in odločitev proizvajalca za uvedbo novega zdravila je rezultat vseh dejavnikov, o katerih smo govorili v poglavjih 3.2.1–3.2.3.

Študija (Leopold in drugi, 2012), ki zajema 14 patentiranih zdravil, ki so bila dostopna na trgih 14 evropskih držav z različnimi gospodarskimi razmerami, z različnih delov EU in z različnim odnosom do uporabe sistema ERP, je pokazala, da so cene zdravil na splošno nižje, če država za oblikovanje cen uporablja sistem ERP. Nasprotno pa se je izkazalo za države, ki pri oblikovanju ne uporabljajo sistema ERP, se pravi Danska, Nemčija in Švedska, ki so

imele na splošno višje cene zdravil. To je še posebej veljalo za Nemčijo, ki je za več kot polovico od 14 zdravil imela najvišje cene, pa tudi Danska in Švedska sta imeli tri zdravila z visokimi cenami, vendar tudi nekaj zdravil z relativno nizkimi cenami. Ugotovili so tudi znatne razlike v cenah zdravil med državami, ki uporabljajo sistem ERP, kar nakazuje, da na ceno zdravila v državi ne vpliva le sistem ERP. Države z visokim bruto domačim proizvodom (v nadaljevanju BDP) na prebivalca, kot so Norveška, Nizozemska, Finska, Avstrija in Belgija, so imele višje cene zdravil kot države z nižjim BDP na prebivalca, na primer Španija, Grčija in Portugalska. Nizozemska, država, ki uporablja sistem ERP, je primer države, kjer je bila raven cen različnih zdravil okoli povprečja, nobeno zdravilo ni imelo zelo visoke cene niti zelo nizke cene.

Vogler, Zimmermann in Babar (2016) so primerjali cene inovativnih zdravil v 16 državah članicah EU z visokimi dohodki. Nabor zdravil je vseboval le inovativna oziroma originatorska zdravila, ki so dražja in imajo zato večji vpliv na zdravstveni proračun držav. Primerjava je pokazala, da so cene inovativnih zdravil višje v državah z boljšim ekonomskim statusom, kot so Nemčija, Švedska, Danska, Irska in Avstrija, nižje pa v državah s slabšo ekonomsko situacijo, kot so Grčija, Slovaška, Madžarska in Združeno kraljestvo. Za dobro polovico analiziranih dragih zdravil so se razlike v ceni med državo z najvišjo ceno in državo z najnižjo ceno gibale od 25 do 100 %. Preostala zdravila, predvsem zdravila z nižjimi cenami, so imela še večjo razliko v ceni, do 251 %.

Študija cen patentno zaščitene zdravil na petih najbolj razvitih farmacevtskih trgih v EU je pokazala, da ima Nemčija za 23 % višje cene, kot je povprečje vseh petih držav, sledijo ji Združeno kraljestvo, Španija (5 % nižje), Italija (6 % nižje) in Francija (14 % nižje), ki pa so imele nižje cene od povprečja (Kanavos & Vondoros, 2011).

Na Malti za oblikovanje cen uporabljajo podatke o cenah zdravil v 12 evropskih referenčnih državah, razvrščenih v tristopenjski sistem, in sicer v nizki cenovni razred (Španija, Združeno kraljestvo, Portugalska in Francija), srednji cenovni razred (Belgija, Islandija, Ciper, in Italija) ter visoki cenovni razred (Danska, Nemčija, Irska in Norveška) (Rémuzat in drugi, 2015).

Opažene razlike v ceni zdravil na različnih trgih so posledica več vzrokov. Lahko so odraz številnih različnih učinkov nacionalne cenovne politike (Leopold in drugi, 2012). Kot smo že spoznali, se cenovne politike držav med seboj razlikujejo, zato se razlikujejo tudi cene v različnih državah sicer istega zdravila. Različne cene so lahko posledica razlik v gospodarskih razmerah med državami. Rezultati študije, ki so jo izvedli Vogler, Zimmermann in Babar (2016), so nekoliko odražali povezavo med ceno zdravila in gospodarsko situacijo države. Vendar pa takšno razmerje med ceno in gospodarskim bogastvom ni veljalo za Belgijo, Francijo in Združeno kraljestvo, kjer so bile cene precej nizke, vendar je bil BDP na prebivalca primerljivo visok. Nasprotno pa bi tudi za Španijo in Portugalsko morda pričakovali več zdravil z nižjimi cenami, zaradi njihovega gospodarskega položaja. Tudi študija inovativnih zdravil za zdravljenje shizofrenije in

multiple skleroze je pokazala veliko variiranje cen zdravil v državah EU. Na splošno so bile cene zdravil najvišje v Nemčiji. Najcenejša zdravila so bila najdena v različnih državah, nikoli pa v državah z najnižjo minimalno plačo, kot sta Bolgarija ali Romunija (Zaprutko in drugi, 2017). Možen dejavnik za razlike med državami je tudi velikost trga oziroma obseg prodaje, ki bi lahko do neke mere pojasnil nižje cene v nekaterih velikih državah (npr. Francija in Združeno kraljestvo), saj so države z velikim trgom v boljšem pogajalskem položaju (Vogler, Zimmermann & Babar, 2016). Poleg tega je lahko osredotočenost zdravstvene politike na cilje zdravja ali industrije tudi pojasnjevalni dejavnik. Leopold in drugi (2012) so prikazali pozitivno odvisnost med prisotnostjo farmacevtske industrije v državi, izražene s številom zaposlenih, in višjo ravniyo cen zdravil.

Ravno cena zdravila v izbrani državi pa je eden od najpomembnejših dejavnikov za hitro uvedbo zdravila na trg. Costa-Font, McGuire in Varol (2015) so ugotovili, da imajo bolj regulirani trgi z nižjimi cenami največje zamude pri uvedbi novih zdravil, saj visoke pričakovane cene povečujejo hitrost širjenja farmacevtskih inovacij med državami. Tako imajo države z nižjimi pričakovanimi cenami običajno manj dostopnih novih zdravil na trgu in tudi večje zamude za tista zdravila, ki so dostopna (Danzon, Wang & Wang, 2005). Če je začetna cena novega zdravila visoka, predstavlja zdravilo, ceteris paribus, privlačnejšo tržno priložnost za farmacevtsko podjetje, kot pa če je cena novega zdravila nizka. Ob visoki začetni ceni zdravila je farmacevtsko podjetje bolj zavzeto za hitro uvedbo novega zdravila, da čimbolj poveča neto sedanje vrednosti svojih prihodnjih denarnih tokov (Gregson, Sparrowhawk, Mauskopf & Paul, 2005). Resda bodo za zdravila z visokimi cenami dejanske plačane cene verjetno nižje zaradi zaupnih popustov in podobnih dogovorov o financiranju med proizvajalci zdravil in javnimi plačniki, vendar se organi za določanje cen zdravil vseeno sklicujejo na višje cene brez popustov, ko za svoje odločitve o cenah uporabljajo podatke o cenah v drugih državah (Vogler, Zimmermann & Babar, 2016).

Verniers, Stremersch in Croux (2011) so v svoji študiji, ki je zajemala različne države iz različnih delov sveta, prikazali odvisnost hitre dostopnosti novega zdravila od začetne cene zdravila. Ugotovila je, da so nova zdravila najhitreje prišla na trg v ZDA, Nemčiji in na Danskem; Tunizija, Maroko in Savdska Arabija pa so imele največje zamude pri dostopnosti novih zdravil. Severna Amerika in Zahodna Evropa sta imeli podobno majhne zamude pri uvedbi novih zdravil. Opazna je bila razlika med Zahodno Evropo, ki hitreje uvaja zdravila kot Vzhodna Evropa. Evropske začetne cene zdravil so bile pod svetovnim povprečjem, najdražja zdravila pa so imeli Portoriko, Japonska in ZDA. Ugotovili so, da naj bi se najhitrejša uvedba zdravila na trg zgodila pri zmerni ceni zdravila. To pojasnjuje z vidika nasprotujočih si interesov farmacevtskih podjetij na eni strani, ki želijo razvijati in tržiti draga zdravila, ter nacionalnih zdravstvenih organov na drugi strani, ki imajo omejene razpoložljive vire za financiranje zdravstva. Nizka začetna cena je lahko nesprejemljiva za podjetja, medtem ko je zelo visoka cena lahko nesprejemljiva za državo, zato bi lahko bodisi podjetje bodisi država poskušala zakasnitii uvedbo novega zdravila, da bi ustvarila pritisk na

drugo stran v pogajanjih. Tako bi se cenovna pogajanja najhitreje zaključila ob zmerni ceni zdravila.

Objavljenih je kar nekaj študij, ki analizirajo in primerjajo cene zdravil v evropskih državah in po svetu. Ker pa izvajanje mednarodnih primerjav cen zdravil zahteva obravnavo številnih metodoloških vprašanj in dejavnikov, značilnih za posamezno državo, se rezultati študij med seboj precej razlikujejo. Pomembne razsežnosti, ki jih je treba skrbno obravnavati v okviru mednarodnih primerjav cen zdravil in po katerih se študije najpogosteje razlikujejo, so izbira primerjalnih držav, izbira ustreznih cen, primerljivost vključenih izdelkov, izračun povprečnih cen, pretvorba cen v enotno valuto in obravnavano obdobje študije (Panteli in drugi, 2016). Večina študij temelji na uradnih oziroma reguliranih cenah. Te cene najpogosteje ne prikazujejo dejanskih cen, ki jih plačajo zdravstveni organi oziroma javni plačniki. Dejanske cene so navadno nižje, ker vključujejo popuste in rabate v različnih oblikah, kot so sporazumi o ceni in obsegu ter sheme delitve tveganja. Podatki o popustih in rabatih so večinoma zaupni in niso razkriti, zato niso obravnavani v študijah (Rémuzat in drugi, 2015).

Zaradi heterogenosti cen smo skušali na podlagi relevantnih študij evropske države, vključene v študijo EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a), razvrstiti v tri cenovne razrede, in sicer visoki, srednji in nizki, kar prikazuje Priloga 1. V razred z najvišjimi cenami zdravil smo uvrstili Dansko, Nemčijo, Švedsko in Švico. Cene zdravil v Grčiji, na Portugalskem in v Španiji ter tudi v Združenem kraljestvu uvrščajo te države v nižji cenovni razred. Države Sredozemlja so tudi tiste, ki imajo vztrajno nizko raven cen zdravil. Nekatere evropske države, kot so Grčija, Portugalska, Španija in Irska, je svetovna finančna kriza močno prizadela in so morale sprejeti varčevalne ukrepe na področju izdatkov za zdravila, kar se je odražalo kot znižanje cen zdravil. Tako naj bi se Irska premaknila v skupino s srednjo ravnjo cen, prej pa je bila država z visokimi cenami (Kanavos, Vandoros, Irwin, Nicod & Casson, 2011). Za države, pri katerih nismo uspeli določiti, v kateri razred spadajo, smo navedli oba. Tako imajo v Prilogi 1 nekatere države opredeljeno nizko do srednjo raven cen, nekatere pa srednjo do visoko raven.

Podobne ugotovitve objavljenih znanstvenih študij o dostopnosti novih zdravil so se pokazale tudi na vzorcu držav, vključenih v študijo EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020. V evropskih državah, ki imajo povprečno višje cene zdravil, imajo več in tudi hitreje dostopnih inovativnih zdravil na trgu. Obratno so države z nižjimi cenami zdravil pri koncu lestvice, saj so v teh državah inovativna zdravila dostopna z zamudo. Nemčija je država s povprečno najvišjimi cenami zdravil v Evropi in z največjim številom dostopnih inovativnih zdravil, ki tudi najhitreje pridejo na trg. Nemški sistem določanja cen zdravil, ki ga ureja Zakon o reformi trga z zdravili (angl. Act on the Reform of the Market for Medicinal Products — AMNOG) in je v veljavi od leta 2011, dopušča prosto oblikovanje cen zdravil za prvo leto prisotnosti na nemškem trgu. Proizvajalci želijo ohraniti visoke cene svojih zdravil ravno v Nemčiji zaradi prelivanja cen na druge trge z uporabo sistema ERP. V nasprotju s preostalimi članicami EU, ki se osredotočajo na strategije za omejevanje

stroškov, je nemška krovna skupina plačnikov GKV-Spitzenverband napovedala, da bo leta 2021 povišala nacionalne izdatke za zdravila za 4,6 %, deloma za pomoč pri uvedbi inovativnih zdravil. Obstajajo celo napovedi, da bi lahko Nemčija ustanovila posebne sklade za plačilo inovativnih terapij. Povišanje izdatkov ustvarja spodbudo za proizvajalce inovativnih zdravil, da ohranijo Nemčijo kot svojo tržišče za uspešno uvedbo novega zdravila v Evropi. Tako lahko Nemčija pričakuje povečanje števila dostopnih novih zdravil (Barham, 2021).

Kot so Verniers, Stremersch in Croux (2011) predlagali, obstaja povezava med uvedbenim obdobjem novega zdravila in začetno ceno zdravila. Tudi pri zmerno hitrem obdobju uvedbe novih zdravil na trg si lahko podjetje zagotovi dobiček, medtem ko je zdravilo še vedno pod patentno zaščito, če je cena zdravila dovolj visoka, da pokrije stroške vstopa na trg. Pri zelo hitrem uvajanju zdravila na trg bo podjetje lažje sprejelo nižjo prodajno ceno, ker zdravilo uživa polno življenjsko dobo pod patentno zaščito, saj podjetje takoj začne pokrivati stroške raziskav in razvoja ter pridobivati sredstva za dostop do novih trgov. Sodeč po naših ugotovitvah za namen magistrskega dela pa so te nižje cene ob uvedbi še vedno relativno visoke, saj imajo države z najmanjšimi zamudami pri uvedbi novih zdravila navadno visoke cene zdravil. Pri zelo dolgih obdobjih uvedbe pa bo referenčna cenovna točka zdravstvenega organa temeljila na cenah generičnih zdravil. Tudi samo podjetje je morda takrat že pripravljeno znižati cene, saj se njegovo zdravilo bliža poteku patenta in se pripravlja na konkurenco ponudnikov generičnih ali bioekvivalentnih zdravil. Zato se bosta pri zelo dolgih obdobjih uvedbe oba subjekta, tako farmacevtsko podjetje kot zdravstveni organi, lažje uskladila pri razmeroma nizki ceni zdravila, ki že napoveduje konkurenco ponudnikov generičnih zdravil, ki imajo nižje cene.

3.2.5 Vloga in obseg vzporedne trgovine z zdravili

Evropska komisija vzporedno trgovino z zdravili označuje kot uvoz zdravila iz ene države članice v drugo in nato njegovo distribucijo izven distribucijskega omrežja, ki ga je vzpostavil proizvajalec ali njegov pooblaščen distributer. Ravno razlike v cenah zdravil, katerih določanje je v nacionalni pristojnosti na trgih različnih držav EU in EGP, so gonilo vzporedne trgovine. Cenovne razlike ustvarjajo odlično priložnost za nepooblaščenim uvoznikom, da kupijo zdravilo v državi z nižjimi cenami ter ustvarijo dobiček s prenosom in prodajo zdravila v drugih državah po višji ceni (Altug & Sahin, 2018; Kyle, 2011).

Vzporedna trgovina z zdravili je običajna v večini evropskih držav, vključno s pomembnimi trgi, kot so skandinavske države, Nemčija in Nizozemska, z zelo heterogenimi nacionalnimi tržnimi deleži, ki v nekaterih državah dosegajo tudi do 25 % (EFPIA, 2021b). Vseeno pa obstajajo velike razlike v prodoru vzporednega uvoza v sicer podobnih državah. To je lahko povezano z različno regulacijo marž na ravni lekarn in domačih ponudb (Kanavos & VANDOROS, 2010). Praksa vzporednega trgovanja znotraj EU in EGP je zakonita po čl. 34 in 35 Pogodbe o delovanju Evropske unije. Poslovna praksa vzporedne trgovine deluje po

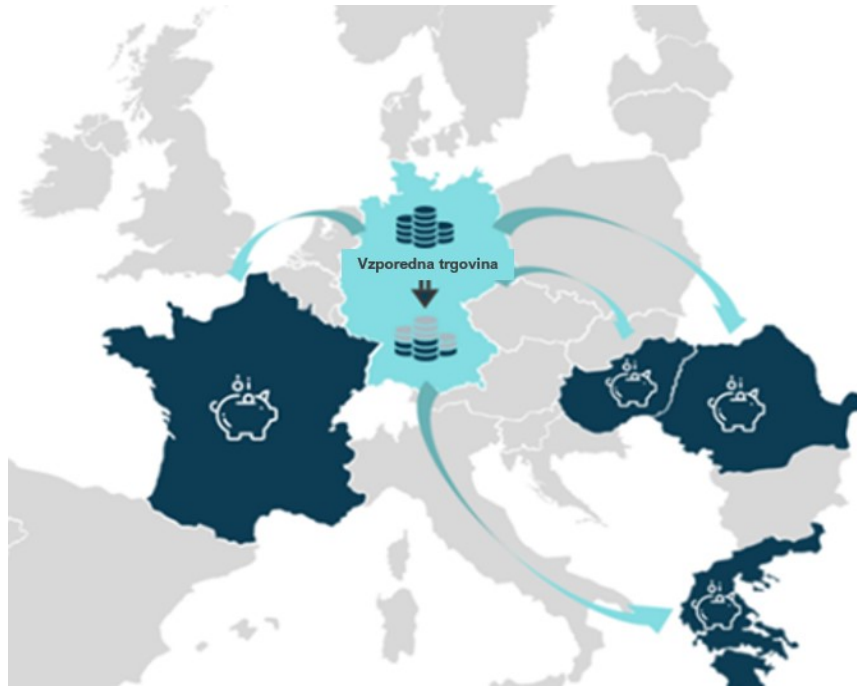
načelu enotnega evropskega trga, natančneje temelji na prostem pretoku blaga med državami članicami EU (VAD, 2020). Od vzporednega uvoza imajo koristi bodisi nacionalni sistem zdravstvenega zavarovanja bodisi trgovci. Po drugi strani pa proizvajalec zdravila vedno utrpí izgube, če pride do vzporedne trgovine (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Zdravila so še posebej ranljiva za vzporedno trgovino, uvedba centraliziranega postopka za pridobitev dovoljenja za promet pa jo je še dodatno olajšala. Razlike v pakiranju ali označevanju zdravil so prej ovirale vzporedno trgovino s povečanjem trgovčevih stroškov prepakiranja in označevanja v skladu z nacionalno zakonodajo države prejemnice. S centraliziranim dovoljenjem za promet pa so standardni odmerki, dozirna oblika, velikost pakiranja in označevanje zdravil odobreni v vseh državah članicah, kar zmanjša stroške trgovca in olajša vzporedno trgovanje (Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007). Poleg tega proizvajalec ne more uvesti različnih ravni kakovosti istega zdravila v različnih državah, kar je standardni vzvod, ki se v drugih panogah uporablja za odvrčanje od vzporednega trgovanja (Altug & Sahin, 2018).

Zaprutko in drugi (2020) so izvedli analizo o pomanjkanju zdravil v poljskih lekarnah. Po mnenju poljskih farmacevtov pride najpogosteje do pomanjkanja antikoagulantov in antidiabetikov, kar je na Poljskem vse večji problem. Glavni razlog za pomanjkanje zdravil pa je vzporedno trgovanje. Čeprav je omejitev vzporednega trgovanja blaga v EU prepovedana, so nekatere države članice z nizkimi cenami, npr. Poljska, Slovaška, Češka, Grčija in Španija, zelo dovzetne za vzporedni izvoz, kar ima za posledico znatno pomanjkanje zdravil. V nekaterih primerih pomanjkanja zdravil je možno ponuditi alternativno zdravljenje, a je vzporedni izvoz zdravil pogosto povezan z inovativnimi zdravili. Tako primanjkuje generičnih blagovnih znamk, zato je dostop do pomembnih zdravil znatno omejen.

Vzporedna trgovina ima pomembno vlogo tudi zaradi sistema ERP. Vzporedna trgovina uravnava cenovne razlike med državami in ima zato podoben učinek kot sistem ERP, katerega namen je prav tako zmanjševanje razlike v cenah in spodbujanje strateške uvedbe novih zdravil (Leopold in drugi, 2012). Ko se cena zdravila v državi uvoznici zniža zaradi konkurence vzporednega uvoza, ustvarja prihranke v državah, ki jo imajo v svoji košarici referenčnih držav. Z drugimi besedami, kot kaže slika 7, cenovna konkurenca zaradi vzporednega uvoza izzove domino učinek, ki znižuje cene v tistih državah, ki jo imajo v svoji košarici (Ernest & Aguiar, 2020a). Tako lahko nizka cena, odobrena v eni državi, spodkopava ceno zdravila, ki jo podjetje lahko dobi v drugi državi. Zaradi vzporednega uvoza so na Švedskem, ki sicer velja za trg z visokimi cenami, poročali o znižanju cen določenih segmentov zdravil za 12–19 % (Ganslandt & Maskus, 2004). Vzporedna trgovina vedno izvaja konkurenčni pritisk, ki se pogosto odraža v znižanju stopnje, po kateri rastejo cene originalnih inovativnih zdravil. Konkurenca vzporedno uvoženih izdelkov vodi do znižanja cen s strani originatorja ali vsaj do nižjih dvigov cen. Proizvajalci raje ne znižujejo cen svojih zdravil v državah, kot je Nemčija, saj se ta pogosto uporablja kot referenčna država za primerjavo cen v drugih državah. Tako bi proizvajalci raje izgubili tržne deleže

zaradi vzporednih uvoznikov v Nemčiji, a ohranili svoje ravni cen, da bi ohranili cene na drugih nacionalnih trgih (Posada, 2019). Poleg tega bi lahko obseg prihrankov omejil tudi sistem ERP, ki spodbuja farmacevtska podjetja, da ohranjajo cene v državah, kot sta Nemčija in Švedska, kljub konkurenci vzporednih trgovcev.

Slika 7: Cenovna konkurenca zaradi vzporednega uvoza in domino učinek



Prirejeno po Ernest & Aguiar (2020a).

Kyle (2011) je predlagala, da cenovna heterogenost držav povzroča vzporedni uvoz zdravil v države z visokimi cenami iz držav z nizkimi cenami, kar pomeni, da se zdravila kupujejo v državah Vzhodne ali Južne Evrope in preprodajajo v severnoevropskih državah. Ganslandt in Maskus (2004) opredeljujeta južnoevropske države, kot so Grčija, Italija in Španija, kot glavne vzporedne izvoznice. Poleg Poljske je do pomanjkanja zdravil zaradi vzporednega izvoza prišlo tudi v nekaterih drugih državah članicah z nizkimi cenami zdravil: na Slovaškem, Češkem, v Latviji, Franciji, Grčiji in Italiji (Zaprutko in drugi, 2020). Po mnenju Danzonove (2005) so države znotraj EU, kot so Portugalska, Italija, Francija, Belgija, Španija in Grčija, države s strogim nadzorom cen in verjetno glavne vzporedne izvozne države zdravil zaradi nižjih cen. Zaradi zniževanja cen zdravil in tveganja prelivanja nizke cene zdravil iz enega na drug trg, kot posledica vzporedne trgovine in sistema ERP, lahko podjetja racionalno raje zamujajo z uvedbo zdravila na trg in imajo zato zdravila večje zamude ali pa zdravila sploh ne uvedejo na tržišču, kot pa da sprejmejo relativno nizko ceno v državah z nizkimi cenami, zlasti v državah, kjer je potencialni obseg prodaje majhen (Danzon, Wang & Wang, 2005). Tako lahko pričakujemo, da imajo pogoste izvoznice znotraj EU večje zamude pri uvedbi novega zdravila, saj so podjetja pripravljena zakasnitati uvedbo zdravila, da bi tako zmanjšala tveganje vzporednega izvoza.

Po podatkih EFPIA za leto 2019 (EFPIA, 2021b) je Nemčija največji izvoznik zdravil za preostale evropske trge, saj s skoraj 81 milijardami EUR predstavlja 17 % izvoza v Evropi. Nemčiji sledijo Švica, Belgija, Nizozemska, Francija in Italija. Nemčija je tudi največji uvoznik zdravil z obsegom uvoza 52 milijard EUR, sledita ji Belgija in Nizozemska. Študija Affordable Medicines Europe (Ernest & Aguiar, 2020b) je analizirala izvor vzporednega uvoza zdravil v državah z visokimi dohodki. V povprečju 51 % vzporedno uvoženih zdravil v Evropi izvira iz držav z visokimi dohodki. Danes je Nemčija država z največjo industrijo vzporednega uvoza v EU. Približno polovica prodaje vzporedno uvoženih zdravil v Evropi poteka v Nemčiji. Analiza razkriva, da je Nemčija glavni vir vzporednega uvoza za preostali del EU, sledita ji Francija in Združeno kraljestvo. Tako je glavni izvoznik, največ na Dansko, Nizozemsko, Švedsko in Norveško. Francija in Združeno kraljestvo pa sta glavna vira zdravil v EU glede na skupne količine. Rezultati so jasno pokazali, da države izvoznice z nižjimi cenami zdravil, vključno z Madžarsko, Italijo, Poljsko, Španijo, Hrvaško in Portugalsko, izvažajo daleč pod evropskim povprečjem. Dejstvo, da se cene zdravil odločajo na nacionalni ravni in niso homogene po Evropi, nadalje podpira ugotovitve študije, da vzporedna trgovina z zdravili ni medsebojno povezana z ravno dohodka države, temveč zgolj s ceno posameznega zdravila. Prav tako obstaja bistvena razlika v variaciji cen po EU za zdravila, ki niso izpostavljena konkurenci, se pravi inovativna zdravila in tista, ki imajo konkurenco generičnih alternativ. Medtem ko je raven cen inovativnih zdravil v državah z visokimi dohodki relativno višja, pa razlike med cenami inovativnih zdravil v teh državah niso tako velike. Vendar pa so razlike večje pri zdravilih, ki se soočajo s konkurenco generikov, Danska, Švedska in Nizozemska pa so države z najnižjo ravno cen generičnih zdravil. To pomeni, da obstajajo možnosti za države z nizkimi dohodki, da uvažajo ta zdravila iz držav z visokim dohodkom (Ernest & Aguiar, 2020a). Tako lahko sklepamo, da je v državah z visoki dohodki vzpostavljeno predvsem vzporedno trgovanje z generičnimi zdravili, saj so razlike v cenah na tistih trgih večje, inovativna zdravila pa uvažajo iz držav z nižjimi cenami zdravil. Ker podatki o obsegu vzporednega trgovanja v posamezni državi zajemajo celotno trgovanje, je težko ločiti, kolikšen del uvoza oziroma izvoza pripada inovativnim originatorskim zdravilom in kolikšen generičnim.

Z lastno primerjavo rezultatov študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 in potenciala države za vzporedni izvoz lahko predvidevamo, da imajo države, ki so velike uvoznice zdravil, manjše zamude in tudi več dostopnih zdravil na trgu. Razlog za to bi lahko bilo, da skušajo podjetja svoja zdravila čimprej uvesti v državah uvoznicah in s tem morda otežiti in ovirati vzporedni uvoz. Pri tem so lahko pripravljena sprejeti malo nižjo ceno za zdravilo, s tem da je ta še vedno višja, kot bi bila cena uvoženega zdravila. Morebitna konkurenca vzporednih trgovcev vodi tudi do tega, da proizvajalci znižujejo svoje cene v državah članicah uvoznicah. Izkazalo se je, da imajo vzporedno uvožena zdravila stabilizacijske učinke na cene inovativnih zdravil v državah uvoznicah, saj se proizvajalci pogosto odločijo znižati domačo ceno na raven, ki za vzporedne uvoznike ni dovolj privlačna za vstop na trg (Posada, 2019). Ob tem pa imajo države izvoznice povprečno večje zamude pri uvedbi novih zdravil in tudi manj zdravil na trgu. To lahko nakazuje na odločitve farmacevtskih podjetij,

da za ublažitev škodljivih učinkov vzporednega uvoza včasih odločijo, da v nekaterih državah ne bodo uvedla ali pa bodo zakasnila uvedbo svojega zdravila in s tem zajezila izvoz cenejših zdravil v preostalo EU.

Razvoj inovativnih zdravil je drag proces in zahteva leta truda in naložb. Tako imajo podjetja izgube dobička zaradi neučinkovitega upravljanja vzporednega uvoza na trgih dolgoročne posledice, vključno z zmanjšanjem proračuna za raziskave in razvoj, kar posledično vodi do manj novih zdravil (Altug & Sahin, 2018). Po drugi strani pa vzporedna trgovina z zdravili ustvarja znatne finančne koristi v obliki neposrednih in posrednih prihrankov. Neposredni prihranki so posledica razlik v cenah med vzporedno uvoženimi cenejšimi zdravili in dražjimi zdravili, medtem ko so posredni prihranki posledica znižanja cen zaradi povečane konkurence na farmacevtskem trgu. Poleg tega lahko vzporedna trgovina pomaga zapolniti vrzel, ki jo povzroča pomanjkanje zdravil. Če v državi članici primanjkuje zdravil zaradi neučinkovite dobave proizvajalcev, vzporedna trgovina zapolni vrzel tako, da presežek iz ene države članice EU prenese v državo uvoznico (VAD, 2020).

3.2.6 Nacionalna kulturna raznolikost

Dejavnik, ki lahko vpliva na dostopnost zdravil na trgu, je tudi nacionalna kultura. Da bi zajeli kulturne vidike evropskih držav, so Verniers, Stremersch in Croux (2011) v svoji študiji uporabili štiri dimenzije kulturne razsežnosti, ki jih je identificiral Hofstede. To so izogibanje negotovosti, moškost, individualizem in razdalja moči (Hofstede, 2001).

Hofstede je trdil, da pripadniki kultur, ki se izogibajo negotovosti, izkazujejo manjše subjektivno dojetje zdravja v primerjavi s pripadniki kultur, ki se manj izogibajo negotovosti. Manjše subjektivno dojetje zdravja lahko spodbudi zdravstvene regulatorje, da omogočijo hiter dostop do novih zdravil in so manj občutljivi na cene. Zato lahko pričakujemo, da bodo zamude pri dostopnosti novih zdravil manjše in bo cena zdravila višja v državah, ki se izogibajo negotovosti, v primerjavi z državami z nizko stopnjo izogibanja negotovosti. Za moške družbe lahko zaznamo manjšo potrebo po zdravstveni oskrbi, zato so bolj odporne na omogočanje hitrega dostopa zdravil do trga in lahko izkazujejo manjšo pripravljenost za plačilo v primerjavi z zdravstvenimi regulatorji v ženskih družbah, zlasti za zdravila, ki zdravijo neživiljenjsko nevarne bolezni. Tako lahko pričakujemo, da je v povprečju obdobje uvedbe daljše in cena zdravila nižja v državah s pretežno moško družbo. Od ljudi, ki živijo v individualističnih družbah, se pričakuje, da skrbijo zase, družinske in družbene vezi pa so ohlapne. Pripadniki kulture z visoko stopnjo individualizma kažejo večje zadovoljstvo z zdravstvenim varstvom in porabijo več denarja za zdravstveno varstvo v primerjavi s kulturami z nizko stopnjo individualizma. Zato pričakujemo manjše zamude novih zdravil in višjo začetno ceno v individualističnih državah v primerjavi s kolektivističnimi državami. Razdalja moči je merilo, kako družba gleda na neenakost ter porazdelitev moči in hierarhije. Države z visoko razdaljo moči izkazujejo tudi visoko raven

birokracije, kar posledično podaljšuje pogajanja in s tem prihod novega zdravila na trg (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Za potrebe magistrskega dela smo poiskali Hofstedeove značilne kulturne dimenzije za posamezne države (Hofstede insights, brez datuma). Kulturne spremenljivke, ki najbolj prevladujejo v posamezni državi so navedene v Prilogi 1. Sicer so kulturne spremenljivke le približek kulture v državi, zato njihovih koeficientov ne smemo dobesedno interpretirati. Nemčija in Švica imata podoben spekter kulturnih dimenzij, izkazujeta visoko stopnjo individualizma in izogibanja negotovosti, vendar tudi moškosti družbe. Danska in Švedska sta izkazali visoko stopnjo individualizma in izrazito nizko stopnjo moškosti družbe. Vse te države imajo največji nabor zdravil v Evropi in tudi najhitreje zagotavljajo njihovo dostopnost. Na drugi strani pa sta Bolgarija in Romunija, državi z visoko razdaljo moči in nizko stopnjo individualizma, s tem pa tudi najmanjšim številom dostopnih zdravil, ki potrebujejo veliko časa, da pridejo na trg.

3.2.7 Raznolika tržna privlačnost evropskih trgov

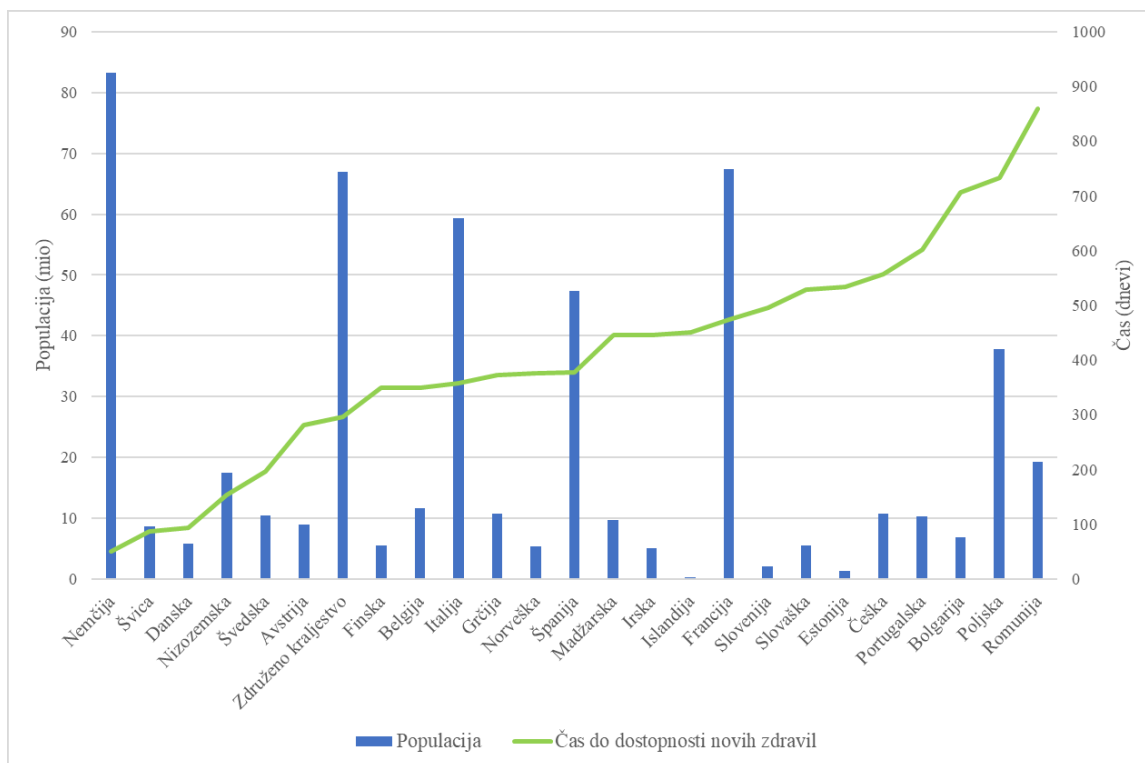
Tržna privlačnost držav oziroma trgov pa ni odvisna zgolj od cene, ki jo lahko novo zdravilo doseže na določenem trgu, ampak je tudi odraz velikosti trga in posledičnega pričakovanega obsega prodaje, ali ima farmacevtsko podjetje sedež ali proizvodne obrate v dotični državi in domačnost trga. Privlačnejši kot je trg, hitreje bodo podjetja hotela uvesti svoje novo zdravilo.

Velikost trga izbrane države je dejavnik, ki lahko vpliva na dostopnost in zamude novih zdravil. Rezultati študij (Danzon, Wang & Wang, 2005; Verniers, Stremersch & Croux, 2011; Kyle, 2006; Heuer, Mejer & Neuhaus, 2007) so pokazali, da imajo države z nižjimi pričakovanimi cenami in manjšo pričakovano velikostjo trga tudi manj novih zdravil in večje zamude pri uvedbi zdravila na trg ali pa zdravila tam sploh ne uvedejo. Nasprotno se uvedba novega zdravila zgodi prej v velikih državah kot v majhnih. Podjetja bodo tako morda hitrejša pri uvajanju novih zdravil na velikih trgih, a bodo lahko tudi manj pripravljena na kompromise glede cene zdravila, saj bi prenizka cena na teh trgih pustila velike negativne učinke na pričakovane dobičke (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Danzon, Wang in Wang (2005) so testirali hipotezo, da večji kot je potencialni obseg prodaje, manjša je zamuda pri dostopnosti novega zdravila. To bi potrdilo, da so podjetja pripravljena na kompromis med ceno in količino. V študiji so najnižje povprečne cene določili za Francijo, Italijo in Portugalsko, ki so bistveno odstopale od ostalih držav, medtem pa so imele največji povprečni pričakovani obseg prodaje Francija, Italija in Nemčija. Izkazalo se je, da so imeli večji trgi manjše zamude pri uvedbi novih zdravil. To nakazuje, da podjetja upoštevajo oportunitete stroškov zamude pri uvedbi novega zdravila na trg. Njihov cilj je hitra uvedba novega zdravila, za katero pričakujejo potencialno prodajo velikih količin. To pa lahko prevladuje nad odločitvijo, da preložijo uvedbo zdravila, za katerega načrtujejo veliko prodajo, čeprav bi ta lahko imela nesorazmeren proračunski učinek. Poleg

tega so nacionalni zdravstveni organi na velikih trgih morda hitrejši pri postopkih določitve cen in povračil novih zdravil, ker je število prizadetih ljudi večje kot na majhnih trgih (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Slika 8: Primerjava velikosti trga in časa do dostopnosti novih zdravil



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov EFPIA (2021a) in Eurostat (2021a).

Za velikost trga v državi bi v idealnem primeru poznali stopnje incidence oziroma pojavnosti bolezni v vsaki državi. Vendar je take podatke težko pridobiti in so lahko tudi endogeni, če zdravila zmanjšujejo pojavnost bolezni. Za potrebe magistrskega dela smo vpliv velikosti trga dodatno proučili tako, da smo velikost prebivalstva posamezne države uporabili kot grob približek velikosti trga in povpraševanja, te podatke pa primerjali s podatki o dostopnosti iz študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a). Države z večjo populacijo imajo več ljudi, ki trpijo za določeno boleznijo, kot države z manjšo populacijo. Prebivalstvo Evrope je bilo sredi leta 2021 ocenjeno na 744 milijonov (Statista, 2021a). Od tega države članice EU predstavljajo 447 milijonov (Eurostat, 2021a). Med evropskimi državami ima največ prebivalcev Nemčija (83,2 milijona prebivalcev), kar predstavlja 11,2 % celotnega evropskega prebivalstva, sledijo Francija (67,4 milijona ali 9,1 %), Italija (59,3 milijona ali 8,0 %), Španija (47,4 milijona ali 6,4 %) in Poljska (37,8 milijona ali 5,1 %). Med izbranimi državami študije ima deset držav delež med 1 % in 5 % prebivalstva, devet držav pa pod 1 %; med najmanjšimi so Slovenija, Estonija in Islandija. Velikost trga države ima nedvomno pomembno vlogo za farmacevtska podjetja pri odločanju, kje in kako hitro bodo uvedli novo zdravilo. Predvidevamo lahko, da je večja populacija negativno povezana s časom uvedbe, saj bi farmacevtska podjetja želela, da

njihova nova zdravila pridejo na velike trge še posebej hitro. Na heterogenem vzorcu držav, iz študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020, prikazanem na sliki 8, ne vidimo direktne povezave dostopnosti inovativnih zdravil in velikosti populacije države oziroma je povezanost neznatna (Pearsonov koeficient korelacije je $-0,19$), saj so tudi države z relativno majhnim deležem evropske populacije uvrščene med hitre dobitnice novih zdravil. Očitno igra veliko vlogo tudi cena zdravila, zato si lahko manjše države z razmeroma visokimi cenami zdravil zagotovijo hiter dostop. Lahko predpostavimo, da se hitra uvedba zdravila po višji ceni zgodi tako v velikih kot majhnih državah (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Tudi pomen trga za posamezna farmacevtska podjetja z vidika njihovega sedeža in lokacije proizvodnih obratov lahko vpliva na dostopnost novih zdravil v posamezni državi. Podjetja na domačem trgu dosežejo višje začetne cene novega zdravila kot na tujih trgih (Verniers, Stremersch & Croux, 2011) in tudi domača podjetja navadno vstopajo na trg z manjšimi zamudami (Kyle, 2007). Kyle (2006) je v svoji študiji ugotovila, da ima poleg značilnosti trga tudi lokacija sedeža podjetja, ki proizvaja zdravilo, pomembno vlogo pri uvedbi novih zdravil v državi. S primerjavo števila dostopnih novih zdravil je ugotovila, da imajo države, kjer je sedež farmacevtskega podjetja, večjo možnost uvedbe novega zdravila. Razlog naj bi bilo boljše poznavanje in boljši pregled nad birokratskim sistemom v državi, kjer je sedež podjetja. Tudi nacionalni zdravstveni organi bi lahko imeli splošne gospodarske spodbude s hitrejšo uvedbo zdravila, če je sedež podjetja v njihovi državi. Izkazalo se je tudi, da lahko domača podjetja dostopajo do svojih lokalnih trgov po nižjih stroških kot tuja podjetja, in da lahko na domačih trgih izpogajajo višje začetne cene kot na tujih trgih (Verniers, Stremersch & Croux, 2011). Čeprav je možno, da lokalna podjetja razvijajo zdravljenje za lokalne potrebe učinkoviteje kot tuja podjetja, lahko gospodarska politika, ki daje prednost zdravilom domačih podjetij, povzroči izrivanje vrhunskih tujih izdelkov. Tudi podobnosti med domačim trgom podjetja in potencialnim tujim trgom za uvedbo zdravila močno povečajo verjetnost prihoda zdravila na trg. Tako naj bi zdravila prišla hitreje na trg v državah, ki imajo skupno mejo ali jezik države sedeža farmacevtskega podjetja. To bi lahko bila strategija farmacevtskega podjetja, da s hitro dostopnostjo zdravila v sosednjih državah ovira izvoz novega zdravila (Kyle, 2006). Evropske države z največ sedeži danes največjih svetovnih farmacevtskih podjetij so Francija, Nemčija, Švica, Danska in Združeno kraljestvo (Drug Discovery and Development, 2021). Tako lahko za podjetja (npr. Sanofi, Bayer Pharmaceuticals Division, Novartis, AstraZeneca in druge), ki imajo svoje sedeže v teh državah oziroma nasploh v Evropi, predpostavimo, da zagotovijo hitrejši dostop pacientov do novih zdravil v evropskih državah.

Danzon in Epstein (2012) sta sklepala, da je uvedba novega zdravila hitrejša na določenih reguliranih trgih z močno farmacevtsko industrijo in industrijsko politiko, ki podpira lokalna podjetja (na primer v Franciji, Italiji in Španiji). Leopold in drugi (2012) pa so iskali povezavo med pomenom nacionalne farmacevtske industrije in cenami zdravil, saj naj bi nacionalne vlade iskale pravo ravnovesje med socialno-zdravstveno in gospodarsko politiko. Zaposlenost populacije v farmacevtski industriji je bila izbrana kot približek za pomen

farmacevtske industrije v državi. Potrdili so, da obstaja korelacija med zaposlenostjo v farmacevtski industriji in ceno zdravila v državi. To pomeni, da višje kot so cene, višja je zaposlenost v farmacevtski industriji. Ni pa znano, v katero smer gre vzročna povezava obeh spremenljivk; ali se podjetja odločajo za proizvodnjo v državah z visokimi cenami ali države z visokimi cenami privabljajo naložbe podjetij. Naša analiza v okviru magistrskega dela je pokazala, da so tako kot po cenah zdravil tudi po zaposlenosti v farmacevtski industriji evropski trgi zelo heterogeni. Najvišjo zaposlenost v farmacevtski industriji zdravil glede na skupno prebivalstvo imajo Irska (0,74 %), Švica (0,54 %), Slovenija (0,53 %) in Danska (0,43 %), najnižjo pa Estonija (0,03 %), Slovaška (0,04 %), Norveška (0,07 %) in Poljska (0,07 %) (EFPIA, 2021b). Res imajo države z višjo stopnjo zaposlenosti v farmacevtski industriji visoke ali pa srednje cene zdravil, medtem ko imajo države z nižjo stopnjo zaposlenosti tudi nižje cene, z izjemo Norveške.

3.2.8 Izkušnost in zmogljivost farmacevtskih podjetij

Tudi vpliv samega farmacevtskega podjetja ima vlogo pri strateških odločitvah o uvedbi novega zdravila na trg. V poglavju 3.2.7 smo predstavili vpliv domačega trga in lokacije sedeža podjetja na dostopnost novih zdravil v državi. Velikost farmacevtskega podjetja naj bi prav tako vplivala na dostopnost njihovih zdravil. Prednost velikih podjetij je predlagana zaradi poznavanja zdravstvenih organov z velikimi podjetji, s katerimi pogosto poslujejo, in tudi zaradi prednosti pri promocijskih dejavnostih, ki vplivajo na raven predpisovanja zdravnikov. Večja podjetja imajo boljše možnosti za vstop z licenciranjem na tujih trgih in finančne prednosti za premagovanje stroškov uvedbe novega zdravila. Ekonomija obsega predstavlja tudi potencial za prenos znanja na nova zdravila in nove trge. Podjetja, ki imajo izkušnje z uvedbami novih zdravil na trg, lahko pripravijo učinkovitejše strategije za prihod zdravila na trg. Večja podjetja imajo zato lahko boljše možnosti za vstop na katerikoli trg (Costa-Font, McGuire & Varol, 2015).

Tudi Danzon, Wang in Wang (2005) so preučevali hipotezi, ki pravita, da ima podjetje z več globalnimi izkušnjami manjše zamude pri uvedbi novega zdravila in da podjetje prej uvede novo zdravilo na svojem domačem trgu. Izkazalo se je, da imajo farmacevtska podjetja z več globalnimi izkušnjami pri uvajanju novih zdravil, merjeno s svetovno ambulantno prodajo, manjše zamude pri uvajanju, kar verjetno odraža prednosti pogajalskih izkušenj in multinacionalnih operacij z lokalnimi podružnicami na večini večjih trgov ter morda na voljo več podatkov iz več držav, ki podpirajo njihove strategije za uvedbo v različnih državah. Domače podjetje lahko pričakuje ugodnejši tržni prevzem lokalnih zdravil ali politični odziv zaradi zapoznele uvedbe zdravila doma. Domača podjetja ponavadi vstopajo na trg z manjšimi zamudami, prav tako podjetja z obsežnimi mednarodnimi izkušnjami ali več izkušnjami na trgu (Kyle, 2007).

S podrobnejšo analizo rezultatov študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 za potrebe magistrskega dela smo ugotovili, da je imetnik dovoljenja za promet z največ dostopnimi

inovativnimi zdravili v naboru študije, ki jih je kar devet, Merck KGaA s sedežem v Nemčiji. Sedem zdravil je uvedel Pfizer (sedež v ZDA), po šest zdravil imajo Eli Lilly and Company (ZDA), Gilead Sciences Ireland UC (sedež na Irskem) in Janssen Cilag International NV (sedež v Belgija), po pet zdravil pa AstraZeneca (sedež v Združenem kraljestvu) in Novartis (sedež v Švici). Še 21 farmacevtskih podjetij ima v lastništvu dve do štiri nova inovativna zdravila, preostala pa po eno. Za farmacevtska podjetja z velikim številom novih zdravil na trgu lahko predpostavljamo, da so zelo izkušena podjetja, ki imajo dobra poznanstva in dober pregled nad nacionalno birokracijo in regulativo, kar jim daje prednost in omogoča oblikovanje hitre in učinkovite strategije za uvedbo novega zdravila na trg. Vsa navedena podjetja so tudi zelo velika farmacevtska podjetja (Drug Discovery and Development, 2021), z zelo visokimi vrednostmi prodaje, zato imajo finančno varnost in jim stroški vstopa na nov trg ne predstavljajo velike ovire. Po domnevah Kylove (2006) o pomembnosti povezave med državo sedeža podjetja in hitrostjo uvedbe novega zdravila lahko sklepamo, da bodo podjetja s sedežem v Nemčiji, kot so Merck, Bayer AG in Boehringer Ingelheim, tam najhitreje uvedla nova zdravila. To je lahko tudi prednost Švice, saj ima, čeprav je po številu prebivalstva manjša država, že dolgo uveljavljeno vlogo v farmacevtski industriji. Vrednost njene farmacevtske proizvodnje je večja od vrednosti Nemčije in Irske skupaj (Statista, 2021b). Prevladujoč položaj v Švici imata dva farmacevtska velikana, Roche in Novartis, dve največji farmacevtski družbi na svetu po prihodkih od zdravil na recept (Statista, 2021c). Obe podjetji izhajata iz istega mesta, Basla, kjer imata tudi globalni sedež. Evropski trg sicer skuša doseči delno stopnjo harmonizacije oziroma poenotnosti, npr. s centraliziranim postopkom pridobitve dovoljenja za promet, enotno prijavo za Evropski patent, ki velja v državah članicah Evropske patentne konvencije ter v državah, ki so z Evropskim patentnim uradom sklenile sporazum (EPO, brez datuma). Zato je lahko večja razlika pri zagotavljanju dostopnosti novih zdravil opaznejša med podjetji s sedeži v Evropi in tistimi, ki imajo sedeže izven Evrope, kot so Pfizer, Takeda Pharmaceutical (Japonska) in CSL (Avstralija) (Drug Discovery and Development, 2021).

3.2.9 Stopnja konkurence

Še en dejavnik farmacevtskega trga, ki vpliva na dostopnosti novih zdravil, je konkurenca na področju farmacevtskih izdelkov. Poznamo konkurenco med inovativnim zdravilom in generično alternativno, kot tudi med različnimi molekulami, ki so namenjene zdravljenju iste bolezni (Kyle, 2007). Inovativno zdravilo vsebuje novo zdravilno učinkovino, ki jo patent ščiti pred konkurenco bioekvivalentnih zdravil. Se pa novo zdravilo sooča s konkurenco znotraj svoje terapevtske skupine. Več kot je konkurenčnih zdravil v terapevtski kategoriji, večji je pritisk na farmacevtsko podjetje, da hitro uvede novo zdravilo in tako zagotovi dober sprejem oziroma prevzem s strani na novo diagnosticiranih pacientov. Po drugi strani pa so zdravstveni organi pod manjšim pritiskom, daodobrijo hiter dostop zdravila, saj je v terapevtski skupini večje število zdravil in s tem več možnih alternativ. Konkurenca pa zagotavlja tudi pogajalsko moč zdravstvenemu regulatorju, ki lahko doseže nižjo ceno novega zdravila (Ekelund & Persson, 2003). Izkazalo se je, da obseg konkurence

v terapevtski kategoriji novega zdravila ne vpliva bistveno na obdobje uvedbe novega zdravila na trg. Vseeno pa lahko vpliva na ceno novega zdravila, in to negativno, saj ima lahko novo zdravilo z velikim številom konkurentov nižjo ceno (Verniers, Stremersch & Croux, 2011). Kyle (2007) pa je v svoji študiji uspela potrditi, da konkurenca na patentno zaščiteneh trgih spodbuja hitrejšo uvedbo novega zdravila na trg. Izkazalo se je tudi, da večje število zdravil znotraj terapevtske kategorije poveča možnost uvedbe. Cost-Font, McGuire in Varol (2015) so v svoji študiji ugotovili, da konkurenca pomembno vpliva na verjetnost uvedbe novega zdravila na trg. Primerjali so tržni delež nove molekule in število molekul v terapevtski podskupini ATC 4. Rezultati so pokazali, da bolj kot je podskupina konkurenčna, večja je verjetnost hitre uvedbe zdravila na trg. Iz tega naslova lahko tudi mi predpostavljamo, da je v posameznih državah študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a) prišlo do hitre uvedbe novega zdravila z večjim številom konkurenčnih zdravil, a če le niso zdravstveni organi spodbijali visoke začetne cene zdravil in so pogajanja privedla do večjih zamud pri uvedbi zdravila na trg.

3.2.10 Stopnja inovativnosti novega zdravila

Tudi značilnosti samih zdravil vplivajo na njihovo dostopnost v posamezni državi. Terapevtski pomen zdravila je glavni dejavnik, ki opredeljuje diferenciacijo farmacevtskih izdelkov in strateško pozicioniranje novega zdravila, a še ne zagotavlja stroškovne učinkovitosti ali bolj kakovostne oskrbe. Zato terapevtski pomen novih molekul oziroma zdravil vpliva na trajanje odločanja o ceni in povračilu, saj je to v mnogih državah ključno merilo. Zdravila, ki predstavljajo terapevtske novosti ali prednosti z vidika javnega zdravja s pomembnimi posledicami za nacionalne zdravstvene proračune, so lahko upravičena do hitre odobritve in prejmejo pribitek k ceni v primerjavi z obstoječimi alternativnimi zdravili. Tako sta terapevtski pomen in komercialni uspeh zdravila pozitivno povezana in zagotavljata hitrejšo širjenje zdravila na mednarodni ravni (Costa-Font, McGuire & Varol, 2015). Za določanje pomembnosti terapevtskega pomena novega zdravila pa je pomembna tudi ocena nacionalnega zdravstvenega organa oziroma države same, kar vpliva tako na obdobje uvedbe kot na ceno novega zdravila v tej terapevtski kategoriji (Gregson, Sparrowhawk, Mauskopf & Paul, 2005). Kakovost zdravil ali terapevtski napredek, ki ga predstavlja zdravljenje, je verjetno pomemben dejavnik tako pri fiksnih stroških vstopa, saj lahko regulatorji pospešijo odobritev prebojnih terapij ali pa je regulativno odobritev težje pridobiti za novo vrsto terapije, katere regulatorji ne poznajo, kot pri variabilnih dobičkih (Kyle, 2007).

V letu 2018 so bili glavni vzroki smrti v državah EU bolezni obtočil in različne vrste raka (Eurostat, 2021b). Ker imajo zdravila za zdravljenje srčno-žilnih in rakavih boleznih največji pričakovani obseg prodaje, lahko sklepamo, da so proizvajalci manj pripravljeni sprejeti zamude in prej zagotovijo dostopnost zdravila na trgu, ko je potencialna izpadla prodaja velika (Danzon, Wang, & Wang, 2005). Število zdravil, razvitih za zdravljenje boleznih, je skoraj zagotovo funkcija svetovnega dobička, povezanega s to boleznijo (Finkelstein, 2004). Po podatkih o svetovni prodaji zdravil v letu 2020, je izmed desetih najbolj prodajanih

zdravil kar šest zdravil, ki spadajo v anatomsko-terapevtsko-kemično (angl. Anatomical Therapeutic Chemical, v nadaljevanju ATC) skupino L; to so zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorje. Zdravilo Humira, katerega prodaja za leto 2020 je znašala več kot 20 milijard dolarjev, spada v ATC skupino L, med imunosupresive, in se večinoma uporablja za zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa. Vendar pa je, tako kot za mnoga druga najbolj prodajana zdravila, obseg zdravstvenih stanj, ki jih je mogoče zdraviti, veliko večji. Uspešna zdravila (angl. blockbusters) imajo pogosto velik vpliv na proizvajalca. V nekaterih primerih so farmacevtska podjetja zelo odvisna od svoje prodajne uspešnice. V primeru zdravila Humira podjetje AbbVie ustvari več kot 60 % celotnih prihodkov le s tem zdravilom. Tudi drugo in tretje uvrščena Keytruda in Revlimid, katerih prodaja presega deset milijard dolarjev, se uporabljata za zdravljenje različnih rakavih obolenj (Statista, 2021d). Zato lahko predvidevamo, da bo razvoj novih zdravil sledil tem trendom. Tudi izmed 152 inovativnih zdravil, vključenih v študijo EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020, je bila večina (36 %) razvrščena v ATC skupino L, med zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorje. Druga najbolj zastopana razreda sta bila ATC skupini A in J, oba po 14 %.

Sama farmacevtska dozirna oblika novega zdravila ali pa dnevni odmerek ne vpliva toliko na dostopnost zdravila, kakor pa na začetno ceno novega zdravila. Na začetno ceno zdravila, izraženo v gramih, lahko vpliva dnevni odmerek zdravila v gramih. Cena zdravila, katerega nizek dnevni odmerek potrebuje bolnik, je lahko višja od cene zdravila, katerega visok dnevni odmerek potrebuje bolnik. Razlog je v tem, da se zdravstveni regulatorji in proizvajalci pogajajo o ceni zdravila na podlagi skupnih stroškov zdravljenja, ne glede na odmerek, zaradi nizkih spremenljivih proizvodnih stroškov učinkovine v zdravilu. Tako je, večji kot je potreben dnevni odmerek zdravila, cena za gram zdravila nižja (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

V študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 je izmed vseh zdravil v naboru 17 zdravil pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku s pospešenim postopkom ocenjevanja vloge. Ocenjevanje vloge je namesto standardnih 210 dni trajalo največ 150 dni. Časovni okvir se lahko skrajša na zahtevo predlagatelja, če ta predloži utemeljitev za pospešeno oceno. Vseeno pa je za zdravilo zahtevana predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (EMA, brez datuma e). Pet inovativnih zdravil je pridobilo dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah, kar pomeni, da predlagatelj ni uspel zagotoviti izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri normalnih pogojih uporabe, ker je stanje, ki ga je treba zdraviti, redko ali ker zbiranje popolnih informacij ni mogoče ali je neetično. Vseh pet zdravil ima tudi naziv zdravilo sirota. Zdravilo sirota je razvito za uporabo proti redkim, življenjsko nevarnim ali kronično izčrpavajočim stanjem oziroma so to zdravila, ki iz ekonomskih razlogov verjetno ne bi bila razvita brez finančnih spodbud. Zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Pogojno dovoljenje za promet je pridobilo deset inovativnih zdravil, ki so v interesu javnega zdravja, saj zdravilo obravnava neizpolnjene zdravstvene potrebe in korist takojšnje dostopnosti odtehta tveganje zaradi

manj izčrpnih podatkov, kot se običajno zahteva. Ker ta zdravila obravnavajo neizpolnjene zdravstvene potrebe, pogojno dovoljenje omogoča zgodnjo odobritev na podlagi manj popolnih podatkov, kot so običajno potrebni (izdelki za uporabo v nujnih primerih imajo lahko manj popolne farmacevtske ali predklinične podatke). Za te odobritve veljajo posebne obveznosti po pridobitvi dovoljenja za pridobitev popolnih podatkov o zdravilih. Za zdravilo, ki ima pogojno dovoljenje za promet, se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu (EMA, brez datuma e). Za zdravila s posebnim dovoljenjem za promet lahko sklepamo, da zaradi svoje esencialnosti in pomembnosti izpolnjujejo nezadovoljene zdravstvene potrebe in bi zato lahko hitro pridobila dostop do trga. Po drugi strani pa so lahko nacionalni zdravstveni organi zadržani in skeptični zaradi pomanjkanja podatkov od varnosti in učinkovitosti novega zdravila in so lahko zato postopki določitve cene in povračila ter pogajanj dolgotrajnejši, kar zavira prihod zdravila na trg.

V študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 so inovativna nova zdravila razdeljena v tri kategorije inovativnih zdravil: zdravila sirote, onkološka in kombinirana zdravila (EFPIA, 2021a). Ugotovili so, da je povprečna dostopnost onkoloških novih zdravil večja od povprečne dostopnosti vseh inovativnih novih zdravil, saj je bilo v posamezni državi dostopnih 24 (58 %) inovativnih onkoloških zdravil, vključenih v študijo. To lahko povežemo z naraščajočim številom in resnostjo rakavih obolenj v evropskih državah, kar na eni strani motivira zdravstvene organe, da svojim pacientom zagotovijo najnovejše terapije, posledično pa je tudi velik pričakovani obseg prodaje, kar na drugi strani motivira farmacevtska podjetja, da razvijajo in uvajajo nova onkološka zdravila. Vendar pa je bil povprečni čas do dostopnosti onkoloških novih zdravil dva meseca daljši od povprečja vseh inovativnih novih zdravil. Pet držav že ima na voljo vsa inovativna onkološka zdravila, ki so bila registrirana po centraliziranem postopku leta 2019 (Avstrija, Danska, Nemčija, Švica, Anglija), medtem ko druge države nimajo na voljo še nobenega (npr. Poljska, Romunija, Slovaška, Islandija). Za nova zdravila s statusom sirote se je izkazalo, da je bila njihova povprečna dostopnost manjša v primerjavi z dostopnostjo ostalih inovativnih novih zdravil, povprečna zamuda pa je bila pet mesecev daljša (EFPIA, 2021a). Za zdravila sirote se zato pričakuje povprečno daljši čas trženja. Prej so v Nemčiji zdravila sirote vrednotili po prilagojenem enostavnejšem postopku, saj se za ta zdravila domneva, da ponujajo dodatne koristi, danes pa tudi ta zdravila preidejo standardno nacionalno vrednotenje, kar lahko vpliva na zamude pri dostopnosti zdravil sirot.

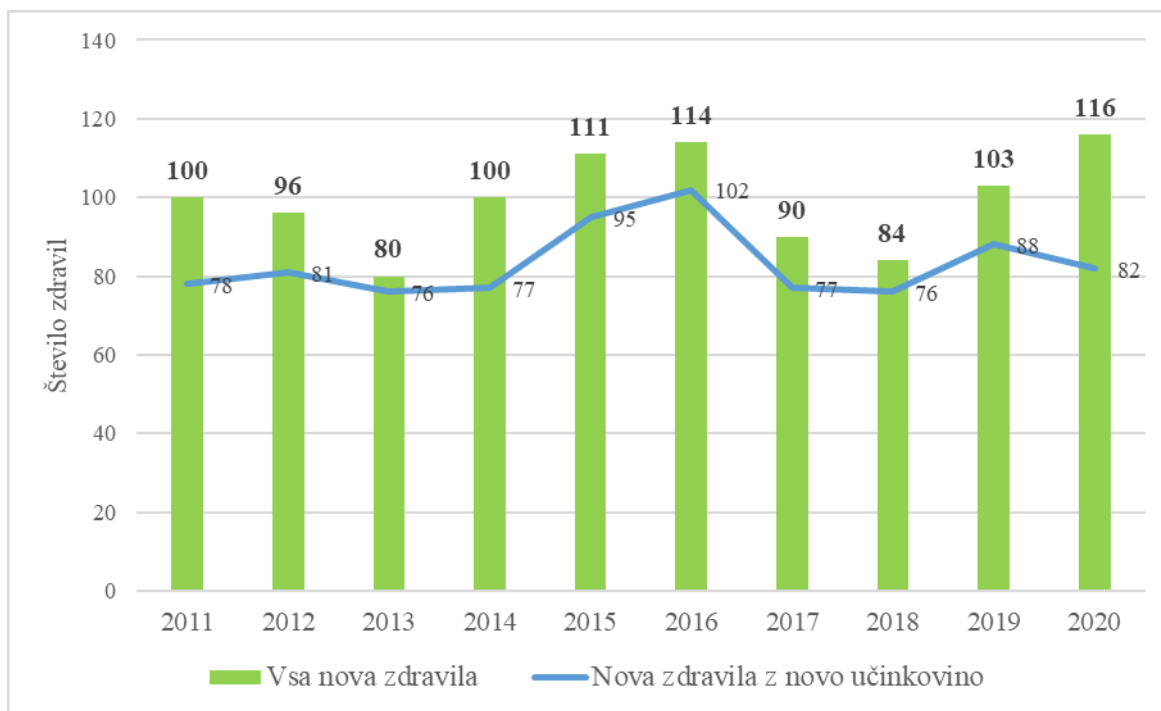
Za inovativna kombinirana zdravila oziroma terapije pa se je izkazalo, da so imela ta nova zdravila največjo povprečno dostopnost na evropskih trgih (64 %) in tudi najhitrejši povprečni čas do dostopnosti. Največ (54 %) kombiniranih novih zdravil zajetih v študiji EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 spada med zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, od teh pa je največ protivirusnih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb z virusom HIV. Danes morajo biti vsa protiretrovirusna zdravila registrirana po centraliziranem postopku, saj so tako hitro dostopna ljudem, ki živijo z virusom HIV (EMA, 2016). Verjetno obstaja tudi velik politični pritisk za čim hitrejšo dostopnost novih zdravil

za zdravljenje okužb HIV v vseh državah (Danzon, Wang & Wang, 2005). Vse več je novih kombinacij s fiksnimi odmerki, se pravi kombiniranih zdravil, za paciente, ki so razvili odpornost na obstoječe terapije (EMA, brez datuma f). Sicer je lahko cena kombiniranih zdravil višja kot kombinacija posameznih zdravil, a je razlika v ceni upravičena, če kombinirana zdravila izkazujejo koristi, kot so večja učinkovitost zdravljenja, zmanjšano tveganje za neželene učinke, enostavnejše odmerjanje, večja komplanca in aderenza pacientov, s tem pa tudi manj obiskov v ambulantah ter tudi cenejše dejavnosti pošiljanja in pakiranja (Clarke & Avery, 2014). Tu se kaže stroškovna učinkovitost kombiniranih zdravil, kar vodi do večje in hitreje dostopnosti teh zdravil (Moran, brez datuma).

4 REGISTRACIJA NOVIH ZDRAVIL V EVROPI

Osnova, na kateri smo gradili analizo novih zdravil, ki so najprej prejela pozitivno mnenje in bila kasneje registrirana po centraliziranem postopku, so bila letna poročila agencije EMA oziroma priloge letnim poročilom, kjer so objavljena vsa nova zdravila, ki jih je agencija obravnavala in ocenjevala v posameznem letu (EMA, brez datuma d). Zanimala so nas letna poročila za časovno obdobje od leta 2011 do vključno leta 2020. Nabor izbranih zdravil obsega tista, ki so v obravnavanem obdobju prejela pozitivno mnenje s strani agencije EMA. Potrebne podatke o dotičnih zdravilih, ki jih je zahtevala analiza, smo pridobili iz EPAR vsakega zdravila (EMA, brez datuma e).

Slika 9: Število vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku med letoma 2011 in 2020



Vir: lastna analiza na podlagi letnih poročil agencije EMA (EMA, brez datuma d).

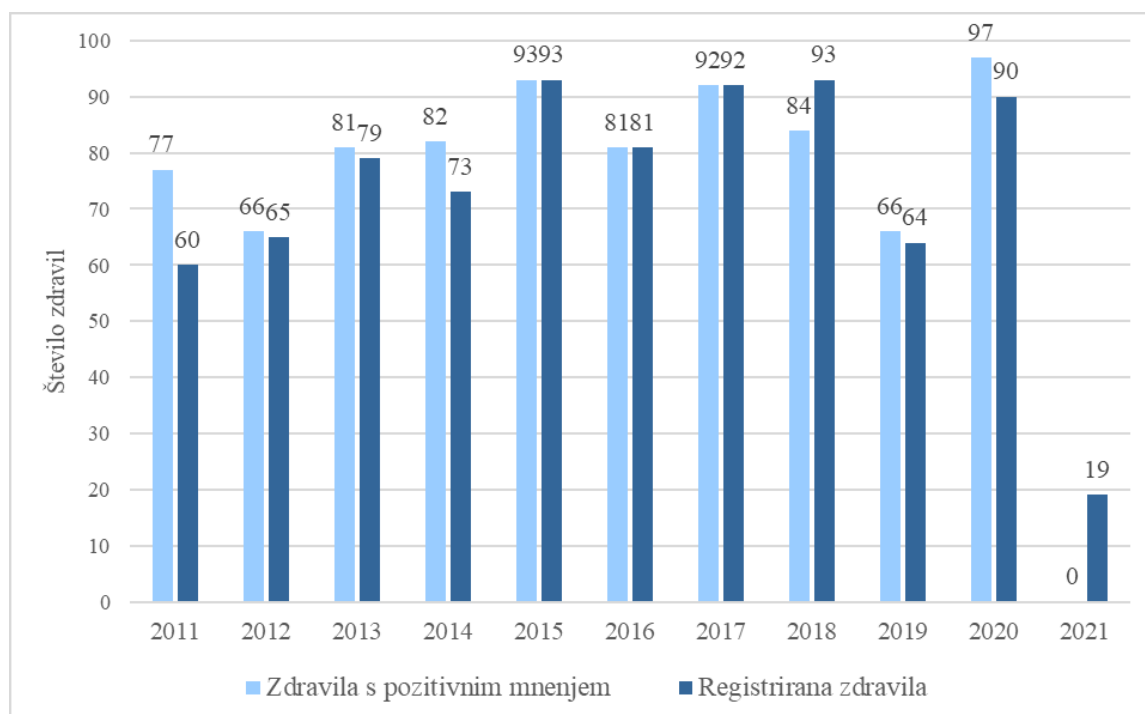
Pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi se začne s predložitvijo vloge agenciji EMA, postopek pa smo natančneje že opisali v poglavju 1.1.1 (EMA, 2016). Na podlagi letnih poročil agencije EMA smo analizirali število prejetih vlog za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet z novim zdravilom med letoma 2011 in 2020. Število prejetih vlog se je skozi leta gibalo od 80 do največ 116 vlog na leto. Kot prikazuje slika 9, je večina novih zdravil (77–95 %) vsebovala novo zdravilno učinkovino, ki še nikoli prej ni bila odobrena v Evropi. To nakazuje, da se za pridobitev dovoljenja za promet po centraliziranem postopku pretežno prijavljajo inovativna originatorska zdravila. Od leta 2011 do 2020 je bilo največ novih zdravil razvitih za zdravljenje rakavih, krvnih in infekcijskih bolezni (EMA, brez datuma d).

Po prejetju vloge znanstveni odbor CHMP poda oceno o novem zdravilu, na podlagi katere agencija EMA poda pozitivno ali negativno mnenje o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom (EMA, 2016). Agencija EMA je od svoje ustanovitve leta 1995 na podlagi prejetih vlog in predloženih podatkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti novega zdravila priporočila izdajo dovoljenja za promet za okoli 1520 novih zdravil za uporabo v humani medicini, za katera so predlagatelji vložili vloge za pridobitev dovoljenja za promet po centraliziranem postopku. V obdobju od leta 2011 do 2020 pa je pozitivno mnenje s strani agencije EMA prejelo 819 novih zdravil za uporabo v humani medicini. Število novih zdravil s pozitivnim mnenjem je prikazano v svetlo modrih stolpcih na sliki 10. Lahko vidimo, da je agencija EMA največ pozitivnih mnenj za nova zdravila podala leta 2020, in sicer 97, najmanj pa leto poprej, le 66.

Nova zdravila, ki prejmejo pozitivno mnenje s strani CHMP, lahko kasneje pridobijo dovoljenje za promet, ki ga izda Evropska komisija. Tista, ki so prejela pozitivno med letoma 2011 in 2020, smo nadalje analizirali. Do trenutka izvedbe analize za potrebe magistrskega dela je bilo nekaj novih zdravil že umaknjenih s trga, saj so jim dovoljenje za promet odvzeli oziroma jim je dovoljenje za promet poteklo, a smo jih vseeno vključili v analizo dostopnosti novih zdravil.

Od začetka leta 2011 do vključno septembra 2021 je Evropska komisija izdala dovoljenje za promet skupaj 876 novim zdravilom za uporabo v humani medicini. Izmed teh registriranih zdravil, je 809 novih zdravil, ki so v obravnavanem obdobju, med letoma 2011 in 2020 prejela pozitivno mnenje za izdajo dovoljenja za promet. Število registriranih novih zdravil po letih je prikazano v temno modrih stolpcih na sliki 10. Razlika med številom novih zdravil s pozitivnim mnenjem in registriranih zdravil je 67 zdravil. Ta razlika je v prvi vrsti nastala zaradi zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje s strani CHMP leta 2010 in leta 2020. Vseh 19 zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje leta 2010, je bilo registriranih kasneje; 18 zdravil leta 2011 in eno v letu 2013. Tako je bilo leta 2011 registriranih skupno 78 zdravil: 60 zdravil, ki so tisto leto prejela pozitivno mnenje, in 18 zdravil, ki so pozitivno mnenje pridobila prej, leta 2010. Podoben zamik se je pojavil tudi leta 2020. Takrat je pozitivno mnenje pridobilo 97 zdravil, od tega je bilo 78 zdravil registriranih isto leto, 19 zdravil pa leto kasneje.

Slika 10: Prikaz zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje, in zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet (2011–2021)



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

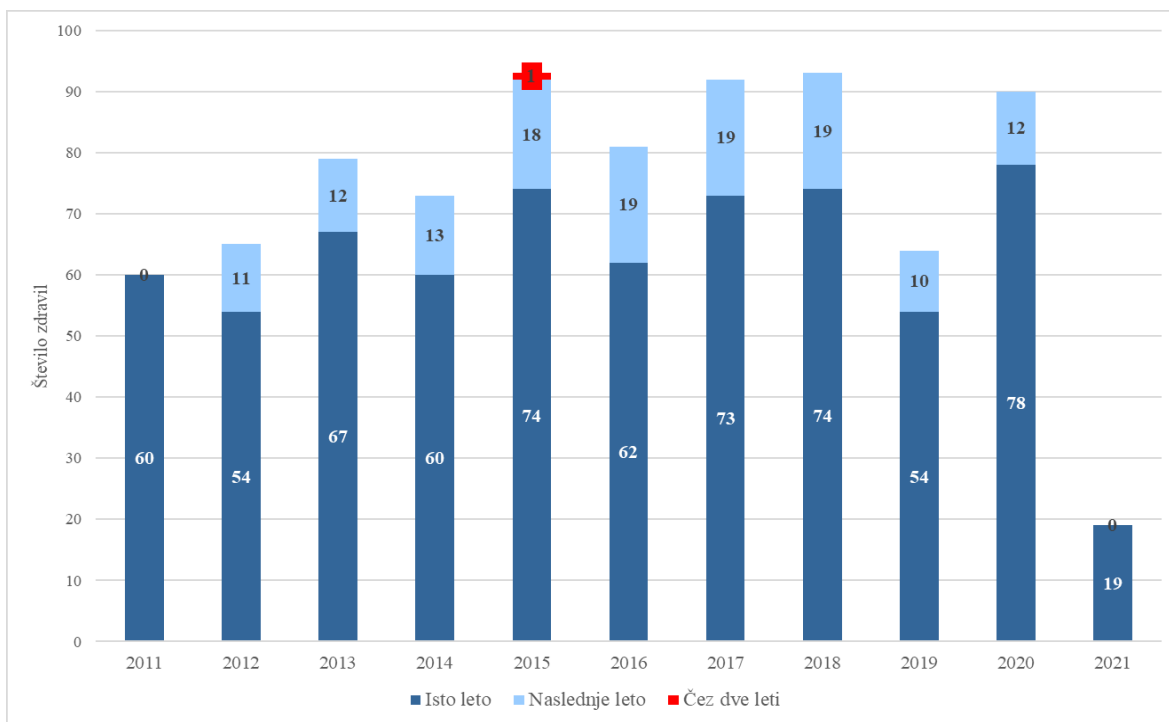
Agencija EMA ima za izvedbo ocenjevanja vloge na voljo največ 210 dni. V tem časovnem okviru mora CHMP izdati znanstveno mnenje o tem, ali je treba novo zdravilo odobriti ali ne. Med ocenjevanjem se lahko pojavijo pomisleki glede vloge, ki zahtevajo dodatne informacije ali pojasnila predlagatelja oziroma farmacevtskega podjetja. V tem primeru se ura ustavi, da ima predlagatelj čas za posredovanje zahtevanih informacij agenciji EMA, nato pa se ura znova zažene, ko je odgovor prejet. S podanim mnenjem CHMP se nato seznanijo Evropska komisija, ki ima končna pooblastila za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom in mora to storiti v 67 dneh po prejetju mnenja CHMP. Časovni okvir pridobitve dovoljenja za promet je tako sestavljen iz štirih faz, in sicer faze ocenjevanja, faze po izdaji mnenja, faze prekinitev in faze odločitve. Po navedbah agencije EMA je najdaljša faza ocenjevanja, ki se je med obravnavanimi leti gibala od 177 do 202 dni. Podaljšanje celotnega postopka pridobitve dovoljenja za promet je v veliki meri posledica prekinitev, ki jih je bilo največ leta 2013, povprečno kar 187 dni, posledično pa je celotni postopek tisto leto trajal najdlje, povprečno več kot 450 dni. Najmanj prekinitev pa je bilo leta 2015, skupaj povprečno 131 dni, a je bila tisto leto faza ocenjevanja povprečno najdaljša; 202 dni (EMA, brez datuma d). Povzetki mnenj agencije EMA o izdaji dovoljenja za promet za novo zdravilo so sicer objavljeni pred dokončno odločitvijo Evropske komisije, ki je običajno izdana 67 dni po sprejetju mnenja (EMA, brez datuma c).

Na podlagi prilog letnim poročilom agencije in EPAR analiziranih zdravil (EMA, brez datuma d in e) smo analizirali časovni zamik registracije. Časovni zamik registracije smo

obravnnavali kot obdobje med objavo pozitivnega mnenja s strani CHMP in objavo odločitve Evropske komisije in s tem začetkom veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom. Srednji čas zamika za nova zdravila, ki so prejela pozitivno mnenje med letoma 2011 in 2020 ter bila nato registrirana, je 60 dni, kar je nekaj manj od zahtevanih 67 dni. Skozi leta se je zamik krajšal, leta 2011 in 2012 je srednji čas zamika znašal 66 dni, leta 2018 in 2019 pa že 57 dni. Krajšal se je tudi minimalni časovni zamik registracije za nova zdravila. To lahko nakazuje na dobro usklajenost agencije EMA in Evropske komisije ter na vse večjo pomembnost in potrebo po novih zdravilih. Resnost in nujnost hitre registracije in s tem dostopnosti novega zdravila se je potrdila v primeru cepiva Comirnaty za preprečevanje koronavirusne bolezni, ki je prejelo pozitivno mnenje in pridobilo dovoljenje za promet v enem dnevu. Tudi Veklury, protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje koronavirusne bolezni, je pridobilo dovoljenje za promet le osem dni po prejetju pozitivnega mnenja. Tako so v zadnjih letih najhitreje pridobila dovoljenje za promet oziroma so imela najkrajši zamik med prejetjem pozitivnega mnenja in registracijo zdravila za zdravljenje okužb z virusom ebola (Ervebo, 25 dni), zdravilo za preprečevanje ali zmanjšanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (Hemlibra, 29 dni), protirakava zdravila (Kymriah in Yescarta, 28 dni) in zdravila za zdravljenje hepatitisa C (Maviret in Vosevi, 34 dni). Ta zdravila so ali zdravilo sirota, se pravi zdravilo, razvito za uporabo proti redkim, življenjsko nevarnim ali kronično izčrpavajočim stanjem, ali pa je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet s postopkom pospešenega ocenjevanja. To pomeni, da je novo zdravilo velikega pomena za javno zdravje, zato je časovni okvir za pregled vloge le 150 ocenjevalnih dni in ne 210. So pa tudi nekatera zdravila, katerih časovni zamik od prejetja pozitivnega mnenja do pridobitve dovoljenja za promet je občutno presegal 67 dni. Zdravilo Kolbam, ki je imelo največji časovni zamik registracije, je prejelo pozitivno mnenje leta 2013, dovoljenje za promet pa nato leta 2015. Zamik je posledica revidiranja poročila o oceni CHMP in razveljavitve odločitve Evropske komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom Kolbam. Pri navedbah o učinkovitosti zdravila Kolbam naj bi se sklicevali na terapevtske indikacije, ki so že bile potrjene pri drugem registriranem zdravilu, s tem pa se je kršila tržna ekskluzivnost že registriranega zdravila (Inside EU Life Sciences, 2015). Tudi Zdravilo Lokelma je imelo dolg zamik registracije; 420 dni, kar pa je bila posledica pomanjkanja informacij v času sprejetja mnenja o izpolnjevanju standardov Dobre proizvodne prakse v proizvodnji zdravilne učinkovine, ki jo vsebuje zdravilo. Opraviti so morali inšpekcijski pregled, da so lahko ponovno ocenili razmerje med koristmi in tveganji zdravila Lokelma ter ponovno sprejeli pozitivno mnenje, s katerim so potrdili, da vloga izpolnjuje merila za izdajo dovoljenja za promet z novim zdravilom.

Na sliki 11 lahko vidimo, da je bilo v povprečju 83 % novih zdravil registriranih v istem letu, kot so prejela pozitivno mnenje s strani CHMP, 16 % je bilo registriranih v naslednjem letu in 1 % oziroma eno zdravilo dve leti kasneje.

Slika 11: Prikaz registriranih zdravil glede na leto pridobitve pozitivnega mnenja



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma d) in agencije EMA (brez datuma e).

Omenili smo, da je naša analiza pokazala, da je v obdobju med letoma 2011 in 2020 pozitivno mnenje prejelo 819 novih zdravil. Od teh zdravil pa je 809 pridobilo dovoljenje za promet v EU po centraliziranem postopku. Za deset obravnavanih zdravil nismo našli datuma odločitve Evropske komisije, kar pomeni, da se je postopek pridobitve dovoljenja za promet prekinil med priporočitvijo s strani CHMP in potrditvijo Evropske komisije. Posledično zdravila niso bila registrirana. To so zdravila, ki so leta 2011 prejela pozitivno mnenje, in sicer Desloratadin Krka, Ibandronska kislina Hexal, Pioglitazon ratio, Pioglitazon ratiopharm, Pioglitazon ratiopharm GmbH, Pioglitazon Teva Generics ter leta 2014, Egranli, Folcepri, Neocepri in Vynfinit. CHMP je priporočil izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Vynfinit za zdravljenje pacientk s podtipom raka jajčnikov, odpornega na platino in za katerega obstaja omejena odobrena možnost zdravljenja. Priporočil pa je tudi dve spremljevalni diagnostični zdravili, Folcepri in Neocepri, ki bi pomagali pri prepoznavanju pacientk, ki bodo imele koristi od zdravljenja z zdravilom Vynfinit. Za vsa tri zdravila je CHMP priporočil odobritev pogojnega dovoljenja za promet, saj bi tako omogočili hitrejši dostop do novega zdravila, tudi če tedaj celoviti klinični podatki še niso bili na voljo. Pozitivno mnenje je temeljilo na podatkih dotakratnih študij in kliničnih preskušanj za zdravilo Vynfinit, ki so bili obetavni in nakazovali, da koristi novega zdravila odtehtajo tveganja. Preden pa je Evropska komisija izdala dovoljenje za promet z zdravilom, so bili na voljo rezultati nadaljnjih študij, ki pa niso podprli prvotnega priporočila. Predlagatelj se je nato odločil, da bo vlogo umaknil in ne bo več pridobival dovoljenja za promet s temi zdravili. Zdravilo Desloratadin Krka je bilo razvito kot generično zdravilo, njegovo

referenčno zdravilo, ki je že odobreno v EU, pa se imenuje Aerius. Ker je bilo razvito kot generično zdravilo, so morali zanj predstaviti rezultate bioekvivalenčne študije. Dve zdravili sta bioekvivalentni, če v telesu sproščata enake ravni koncentracije zdravilne učinkovine. CHMP je podal pozitivno mnenje za novo zdravilo, a je predlagatelj vlogo umaknil, preden je Evropska komisija izdala končno odločitev. Kot razlog za umik je predlagatelj navedel trženjsko strategijo podjetja. Tako so lahko razlogi za umik vloge za pridobitev dovoljenja za promet raznovrstni. Lahko so posledica pomanjkanja kliničnih dokazov o učinkovitosti ali varnosti zdravila, lahko so posledica strategije podjetja ali potrebe po pravnih spremembah vloge.

Agencija EMA oziroma njen znanstveni odbor CHMP pa lahko poda tudi negativno mnenje o vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom. To se zgodi, kadar CHMP ne more doseči soglasja o pozitivnem razmerju med koristmi in tveganji. Predlagatelji imajo pravico zahtevati ponovni pregled negativnega mnenja. Pri nekaterih zdravilih, kot so Masican, Masiviera, Nerventra, Reasanz in druga, je CHMP ponovno preučil prvotno mnenje ter potrdil prvotno negativno mnenje in zavrnitev dovoljenja za promet. Razlogi za priporočilo zavrnitve dovoljenja za promet z zdravilom so pomanjkanje dokazov o učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravila zaradi slabo zasnovanih kliničnih študij, premajhnih preiskovalnih skupin in s tem povezana zahtevna interpretacija rezultatov ter naključne ugotovitve brez dokazov ali celo nenavajanje oziroma prikrievanje podatkov o umrlih pacientih oziroma tistih, ki so potrebovali dodatno zdravljenje zaradi poslabšanja simptomov. Pomisleki glede koristi novega zdravila so lahko tudi posledica nadzora kakovosti zdravila med proizvodnjo, kar privede do negotovosti glede nečistoč, ki bi jim bili izpostavljeni pacienti.

Nekatera zdravila, ki so prvotno prejela negativno mnenje s strani CHMP, pa so danes registrirana in na voljo na trgu, saj so po ponovnem ovrednotenju vloge prejela pozitivno mnenje. Tako je CHMP za zdravilo Glybera najprej ugotovil, da ni dovolj dokazov o dosledni dolgotrajni koristi novega zdravila pri zdravljenju preučevanih pacientov. CHMP je ob ponovnem pregledu vloge priporočil, da se za novo zdravilo izda dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah, torej bo na voljo le omejeni skupini bolnikov, sicer pa izvede dodatne študije v obdobju trženja. Tako se zdravilom, ki imajo prvotno nezadostne dokaze o učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravila, omogoči naknadna predložitev dokazov v korist novemu zdravilu.

5 DOSTOPNOST NOVIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

Slovenija je po rezultatih študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 po stopnji dostopnosti inovativnih novih zdravil, registriranih med letoma 2016 in 2019, na 17. mestu med evropskimi državami, kar je tik nad evropskim povprečjem. Po hitrosti dostopa pacientov do inovativnih zdravil pa smo na 25. mestu, s čimer spadamo med države, ki imajo pri dostopnosti inovativnega zdravila srednjo zamudo več kot eno leto. Študija je pokazala

tudi, da je stopnja variacije zamude pri dostopnosti večja znotraj države kot med državami, saj se hitrost dostopa pacientov do novih inovativnih zdravil razlikuje (EFPIA, 2021a). Za širšo predstavbo o dostopnosti novih zdravil v Sloveniji smo za namen magistrskega dela analizirali nova zdravila, ki so pridobila dovoljenje po centraliziranem postopku v obdobju med začetkom leta 2011 in septembrom 2021. Za podrobnejšo predstavbo o dostopnosti novih zdravil v Sloveniji pa smo poleg novih inovativnih zdravil v analizo vključili še druga zdravila, generike in kombinirane terapije, ki so bili registrirani po tem postopku. Tako smo lahko ovrednotili dostopnost različnih novih zdravil v Sloveniji v daljšem časovnem obdobju.

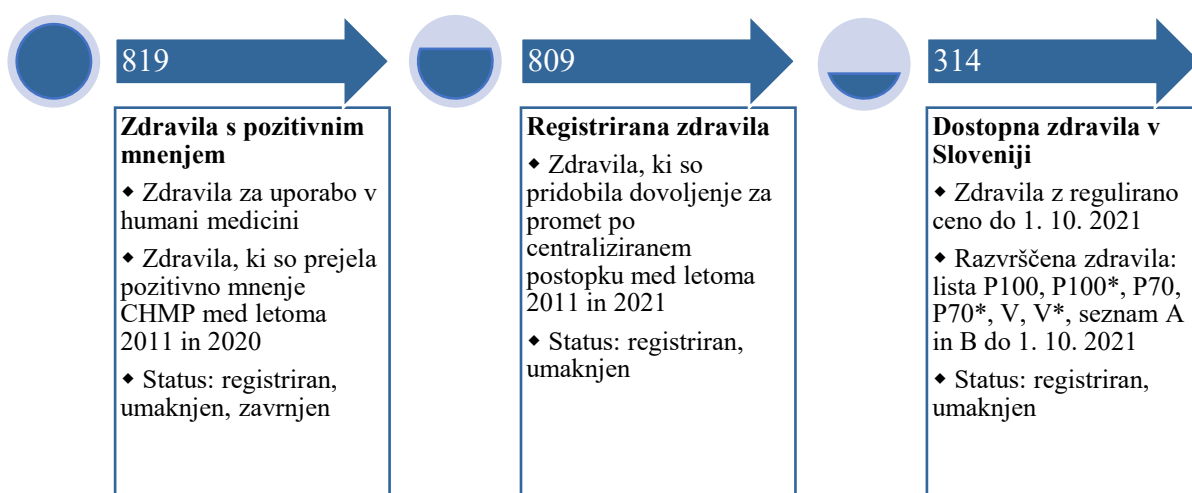
5.1 Analiza dostopnih novih zdravil slovenskim pacientom

Z analizo dostopnosti novih zdravil v Sloveniji smo za potrebe priprave magistrskega dela najprej ovrednotili število vseh dostopnih novih zdravil v Sloveniji, v obdobju med začetkom leta 2011 in septembrom 2021, ter opredelili vrsto vloge za pridobitev dovoljenja za promet s temi zdravili. Nadalje smo analizirali indikacijska področja dostopnih novih zdravil in njihovo razvrstitev na liste ZZZS.

5.1.1 Analiza števila dostopnih novih zdravil v Sloveniji

Slika 12 prikazuje postopek opredelitve dostopnih novih zdravil v Sloveniji, ki smo ga pripravili za potrebe priprave magistrskega dela. Z namenom ovrednotenja dostopnosti novih zdravil v Sloveniji smo preučili pot zdravila od registracije do pacienta ter jo prikazali v poglavju 2 in na sliki 3.

Slika 12: Postopek določitve dostopnih novih zdravil v Sloveniji



Vir: lastno delo.

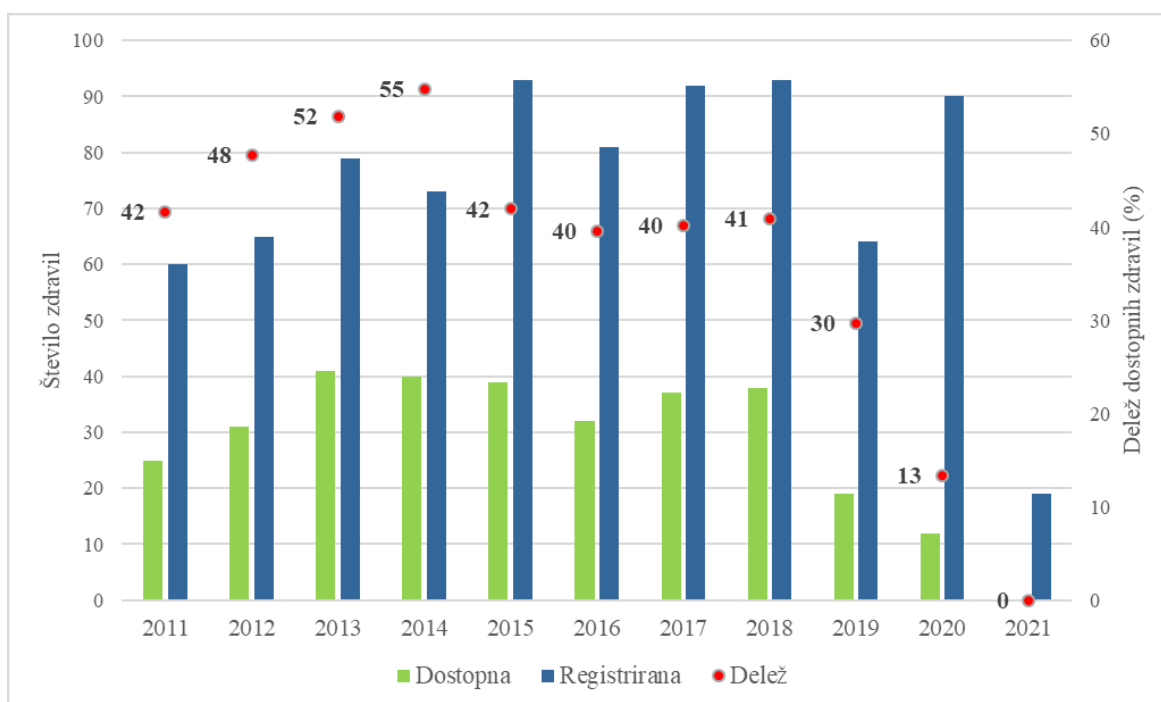
Za analizo dostopnosti novih zdravil v Sloveniji smo tista zdravila, ki so prejela pozitivno mnenje agencije EMA med letoma 2011 in 2020 (EMA, brez datuma d), poiskali v CBZ, ki vsebuje podatke o zdravilih za uporabo v humani medicini. CBZ je osrednja nacionalna referenčna zbirka podatkov o zdravilih, ki jo urejajo Ministrstvo za zdravje, JAZMP, ZZZS in Nacionalni inštitut za javno zdravje, na podlagi medinstitucionalnega dogovora (CBZ, brez datuma). Za zdravila, ki smo jih našli v CBZ, smo poiskali podatke o ATC klasifikaciji in režimu predpisovanja oziroma izdajanja. Za informacijo, na katero listo oziroma seznam je bilo zdravilo razvrščeno, smo v primeru, da je kasneje prišlo do prerazvrščanja zdravila na drugo listo, upoštevali prvo razvrstitev. Če je zdravilo v CBZ imelo objavljeno prvo regulirano ceno in razvrstitev na listo, ki pa septembra 2021 ni bila več veljavna, smo zdravilo za namen naše analize obravnavali kot dostopno, saj smo sklepali, da je vseeno nekaj časa bilo dostopno slovenskim pacientom. Če zdravila nismo našli v CBZ ali če zdravilo ni imelo določene regulirane cene in povračila, smo zdravilo za namen naše analize obravnavali kot nedostopno.

Kot omenjeno v poglavju 4, je 809 novih zdravil za uporabo v humani medicini prejelo pozitivno mnenje v obdobju 2011–2020 ter bilo kasneje tudi registriranih. Izmed teh novih zdravil je bilo slovenskim pacientom dostopnih 314 zdravil. Kot dostopno zdravilo na slovenskem trgu smo opredelili zdravilo, ki se ali predpisuje na recept ter je v CBZ imelo objavljeno regulirano ceno s strani JAZMP in bilo razvrščeno na listo ZZZS ali pa je dostopno drago bolnišnično ali ampulirano zdravilo, ki je imelo objavljeno regulirano ceno in bilo razvrščeno na seznam B ali A. Med dostopna zdravila nismo uvrstili zdravil za bolnišnično uporabo, ki so imela objavljeno le regulirano ceno, razvrstitve na seznam pa ne. Ta zdravila imajo poseben režim predpisovanja in izdaje, in sicer sta predpisovanje in izdaja zdravila le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah (v nadaljevanju H) ali pa sta predpisovanje in izdaja zdravila le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost (v nadaljevanju ZZ) (CBZ, brez datuma). Ta zdravila sicer niso razvrščena na seznam ZZZS, ampak so kupljena in plačana s strani bolnišnic in zavodov, s čimer jih zagotovijo svojim pacientom. Na podlagi podatkov o registriranih novih zdravilih (EMA, brez datuma e) ter podatkov iz CBZ (CBZ, brez datuma) o posebnem režimu predpisovanja H ali ZZ in podatkov o regulirani ceni ocenjujemo, da je bilo okoli 56 takih zdravil, ki so prejela pozitivno mnenje v obravnavanem obdobju in bila kasneje registrirana po centraliziranem postopku. Izmed vseh 314 dostopnih novih zdravil v Sloveniji pa jih danes na slovenskem trgu nekaj ni na voljo. Nekatera so izgubila dovoljenje za promet v EU, nekatera niso več razvrščena in povračljiva, za nekatera so dobavitelji prijavili potekajočo motnjo v preskrbi in začasno ali pa stalno prenehanje preskrbe slovenskega trga.

Slika 13 prikazuje število novih zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku in bila dostopna slovenskim pacientom od začetka leta 2011 do konca septembra 2021. Povprečni delež dostopnih novih zdravil v Sloveniji glede na število centralno registriranih novih zdravil med letoma 2011 in 2021 se giblje okoli 38 %. Največji

delež dostopnih zdravil je bil leta 2014, ko je znašal 55 %, saj je bilo od 73 centralno registriranih novih zdravil, ki so tisto leto pridobila dovoljenje za promet, istega leta ali kasneje v Sloveniji dostopnih 40 zdravil. Do leta 2014 so se deleži dostopnih novih zdravil gibali od 42 do 52 %. To pomeni, da polovica zdravil, registriranih med letoma 2011 in 2013, ni bila nikoli dostopna slovenskim pacientom. Tudi v zadnjih letih so deleži dostopnih zdravil manjši. 12 novih zdravil ali 13 %, ki so bila registrirana leta 2020, je bilo do 1. oktobra 2021 razvrščenih na listo ZZZS. Nova zdravila, ki so leta 2021 pridobila dovoljenje po centraliziranem postopku, pa do oktobra 2021 še niso bila razvrščena in dostopna slovenskim pacientom.

Slika 13: Dostopna nova zdravila v Sloveniji po letih registracije (2011–2021)



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

5.1.2 Analiza registracijskih postopkov dostopnih novih zdravil v Sloveniji

Izbor analiziranih zdravil obsega nova zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, ki ga vodi agencija EMA. Pravne zahteve in postopki za vložitev vloge za dovoljenje za promet so določeni v Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (Ul. l., št. 311 z dne 28. 11. 2001, str. 67, v nadaljevanju Direktiva 2001/83/ES) in v Uredbi (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (Ul. l., št. 136 z dne 30. 4. 2004, str. 1, v nadaljevanju Uredba 726/2004/ES). Predlagatelj mora jasno navesti pravno podlago za oddajo svoje vloge v prijavnem obrazcu, to pomeni izbrati enega od členov

Direktive 2001/83/ES, ki so navedeni v tabeli 2. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom mora biti v obliki skupnega tehničnega dokumenta, ki obsega pet modulov:

- modul 1: administrativni podatki, vključno z informacijami o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila-SmPC, navodilo za uporabo, označevanje zdravila);
- modul 2: povzetki o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- modul 3: podatki o kakovosti;
- modul 4: podatki o varnosti;
- modul 5: podatki o učinkovitosti zdravila.

Vloge se med seboj razlikujejo po obsežnosti in podatkih o novem zdravilu, ki jih morajo vsebovati. V skladu s sedanjimi določbami Direktiv 2001/83/ES in 2001/82/ES je veljavnost dovoljenja za promet na začetku omejena na obdobje petih let, po izteku katerih ga je treba obnoviti. Po tem obdobju bi moralo dovoljenje za promet imeti neomejeno veljavnost. Če zdravilo tri zaporedna leta ni dano v promet, se dovoljenje razveljavi zaradi izogiba upravnemu bremenu vzdrževanja teh dovoljenj.

Dostopna nova zdravila v Sloveniji, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku v obravnavanem obdobju, se razlikujejo po tipu vloge in dokumentaciji, ki so jo morali predlagatelji predložiti za pridobitev dovoljenja za promet. Izmed 314 dostopnih novih zdravil v Sloveniji je 71 % inovativnih zdravil. Inovativna zdravila vsebujejo popolnoma novo zdravilno učinkovino in tako predstavljajo novo ali celo prvo možnost zdravljenja dotične bolezni. V zadnjih letih so to predvsem biološka in tarčna zdravila. Med inovativna zdravila spadajo tudi tista z že znanimi zdravilnimi učinkovinami, za katere pa je odkrita nova možnost uporabe pri zdravljenju druge bolezni, ali pa so znane zdravilne učinkovine uporabljene v doslej nepoznanih kombinacijah v eni dozirni obliki (Detiček, 2020). Med dostopnimi inovativnimi zdravili je 84-% delež tistih, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino in so pridobila dovoljenje na podlagi člena 8(3) Direktive 2001/83/ES. Preostala pa so nova zdravila z že znanimi zdravilnimi učinkovinami za novo terapevtsko indikacijo, ali pa predstavljajo inovativno kombinacijo in so dovoljenje pridobila po členu 10b. Tri dostopna inovativna zdravila so pridobila dovoljenje za promet na podlagi predložene dokumentacije drugega zdravila oziroma z vlogo z informirano privolitvijo. Ostala nova zdravila, ki imajo referenčno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v EU ali kateri od držav članic, pa predstavljajo 28-% delež. Od teh novih zdravil, katerih vrsta vloge je po členu 10 Direktive 2001/83/ES, je največ (59 %) generičnih zdravil, sledijo biološko podobna (36 %) in nato je še nekaj novih zdravil (6 %), ki so pridobila dovoljenje na podlagi hibridne vloge, saj je novo zdravilo podobno referenčnemu zdravilu, vendar vsebuje isto učinkovino z drugačno vsebnostjo in posledično drugačno jakostjo zdravila.

Tabela 2: Vrste vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Vrsta vloge	Vrsta zdravila	Zahteve	Potrebni moduli	Št. dostopnih zdravil
Člen 8(3) – Popolna vloga	Zdravilo z novo zdravilno učinkovino ali znano zdravilno učinkovino za novo terapevtsko področje.	Rezultati farmacevtskih študij (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških), predkliničnih študij (farmakoloških in toksikoloških) in kliničnih preskušanj.	1–5	207
Člen 10(1) – Generična vloga	Zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo aktivnih snovi kot referenčno zdravilo, enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo in katerega biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom je bila dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti. Referenčno zdravilo je ali je bilo odobreno v skladu s členom 6 Direktive 2001/83/ES najmanj 8 let v članici ali Uniji.	Brez rezultatov predkliničnih študij in kliničnih preskušanj. Dokazana bioekvivalenca.	1–3	51
Člen 10(3) – Hibridna vloga	Zdravilo, pri katerem pride do sprememb v učinkovini(-ah), terapevtskih indikacijah, jakosti, farmacevtski obliki ali načinu aplikacije generičnega zdravila v primerjavi z referenčnim zdravilom in ni mogoče dokazati bioekvivalence.	Rezultati predkliničnih študij in kliničnih preskušanj so potrebni.	1–5	5
Člen 10(4) – Podobna biološka vloga	Biološko zdravilo, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu.	Dokazana bioekvivalenca. Dodatne študije, odvisno od primera.	1– 3(5)	31
Člen 10a – Vloga za dobro uveljavljeno uporabo	Zdravilo z znano zdravilno učinkovino za določeno terapevtsko uporabo. Zdravilna učinkovina je že vsaj 10 let v uveljavljeni medicinski uporabi, s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti.	Rezultate predkliničnih in kliničnih preskušanj je mogoče nadomestiti s podrobnimi sklici na objavljeno znanstveno literaturo.	1–3	/
Člen 10b – Vloga za fiksno kombinacijo	Zdravilo z znanimi zdravilnimi učinkovinami, vendar te doslej še niso bile uporabljale v kombinaciji za terapevtske namene.	Rezultati novih predkliničnih testov ali novih kliničnih preskušanj.	1–5	17
Člen 10c – Vloga z informirano privolitvijo	Zdravilo z znano zdravilno učinkovino z enako kakovostno in količinsko sestavo v smislu učinkovin in enake farmacevtske oblike kot zdravilo v dokumentaciji, ki mora imeti veljavno dovoljenje za promet.	Dostop in uporaba farmacevtske, predklinične in klinične dokumentacije, ki se nanašajo na drugo zdravilo, vsebovano v dokumentaciji novega zdravila za namen preučitve kasnejših vlog, ki se nanašajo na druga zdravila, ki imajo enako kakovostno in količinsko sestavo v smislu učinkovin in enake farmacevtske oblike.	1	3

Vir: Direktiva 2001/83/ES, Evropska komisija (2019) in lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e).

5.1.3 Analiza indikacijskih področij dostopnih novih zdravil v Sloveniji

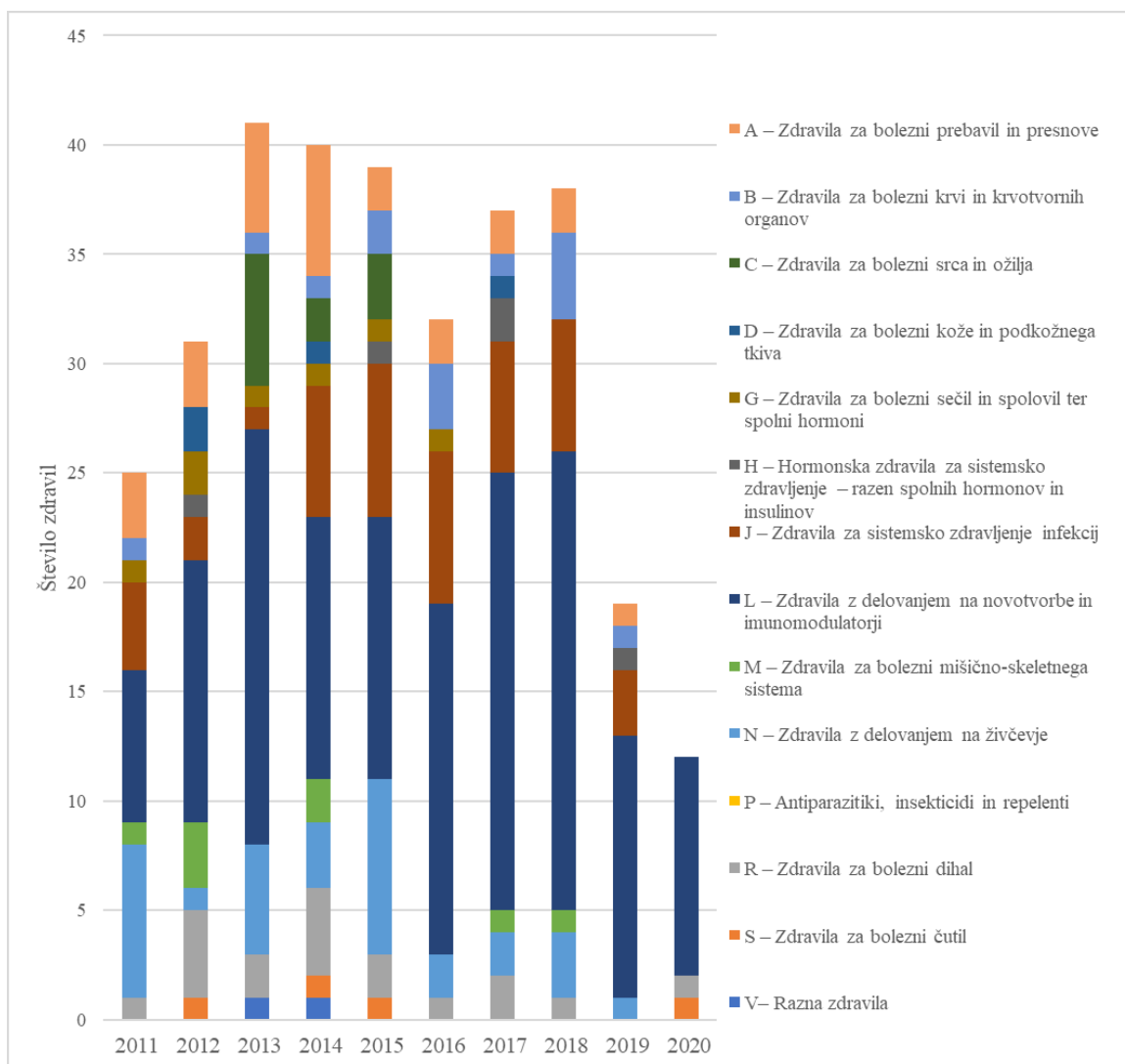
Razdelitev dostopnih novih zdravil v Sloveniji po indikacijskih področjih oziroma po ATC klasifikaciji je prikazana na sliki 14. ATC klasifikacija zdravil je mednarodni, univerzalni klasifikacijski sistem za zdravila. Po ATC klasifikaciji so zdravila razdeljena v 14 glavnih anatomskih skupin, ki predstavljajo prvo raven klasifikacije. Vsako anatomsko skupino označujemo z veliko tiskano črko. Druga raven predstavlja glavno terapevtsko ali farmakološko skupino in dodeli zdravilu dvomestno številko. Tretjo raven definira terapevtska ali terapevtsko-farmakološka podskupina, ki jo označujemo z veliko tiskano črko. Četrta raven klasifikacije, ki jo označujemo z veliko tiskano črko, nam podaja dodatno kemično/terapevtsko/farmakološko podskupino zdravila. Peta raven, ki doda zadnji dve številki, pa nam poda mednarodno nelastniško ime zdravilne učinkovine. Tako zdravilo pridobi ATC oznako, sedemmestno črkovno-številsko oznako. Zdravilo, določeno s sestavo, terapevtsko jakostjo, farmacevtsko obliko in pakiranjem, dobi le eno ATC oznako, čeprav ima lahko več glavnih indikacij. Tako je pri kombiniranih zdravilih indikacija opredeljena na podlagi glavne zdravilne učinkovine. Zdravilni učinkovini je mogoče dodeliti več kot eno ATC oznako v primeru, da je na voljo v dveh ali več različnih jakostih, različnih farmacevtskih oblikah ali ima predpisane različne načine uporabe z namenom, da dosežejo različne terapevtske učinke (JAZMP, brez datuma b; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018).

Na sliki 14 vidimo, da je v Sloveniji v zadnjih letih dostopnih največ novih zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev. Gre za ATC skupino L, v katero je bilo na podlagi naše analize razvrščenih 141 dostopnih novih zdravil, kar predstavlja 45 % vseh dostopnih novih zdravil, centralno registriranih v obdobju od začetka leta 2011 do septembra 2021. Med preostalimi dostopnimi novimi zdravili je bilo največ zdravil ATC skupine J, zdravil za sistemske infekcije (42 zdravil), ATC skupine N, zdravil z delovanjem na živčevje (32 zdravil), in zdravil ATC skupine A, za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (26 zdravil). V ostalih skupinah je bilo manj kot 20 oziroma manj kot 10 dostopnih novih zdravil.

Tudi po letih registracije dostopnih novih zdravil se prevladujoča ATC skupina skozi zadnja leta ni spreminjala. ATC skupina L predstavlja več kot 30 % dostopnih novih zdravil vsako leto, v zadnjih letih, od leta 2016 do 2019, je tudi več kot 50 % novih zdravil iz ATC skupine L, v letu 2020 pa kar 83 %. Ugotovitev, da največ dostopnih novih zdravil v Sloveniji glede na ATC klasifikacijo spada v ATC skupino L, ki deluje na novotvorbe in imunski sistem, nas ne preseneča. V Sloveniji so leta 2020 rakava obolenja predstavljala visoko številko med pacienti, imeli smo preko 14.000 novih primerov obolenj in okrog 6.500 smrti zaradi raka (The Global Cancer Observatory, 2021). Zato je zagotavljanje dostopnosti novih protirakavih zdravil in s tem novih možnosti zdravljenja izrednega pomena. To potrjuje tudi delež novih zdravil ATC skupine L, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku v obdobju med začetkom leta 2011 in septembrom 2021, ki ga na podlagi naše analize ocenjujemo na okoli 30 %. Prevlada novih zdravil ATC skupine L sovpada z

resnostjo in razširjenostjo rakavih obolenj v današnjem času. Rakava obolenja veljajo za vodilni vzrok smrti in pomembno oviro za podaljševanje pričakovane življenjske dobe v vseh državah sveta. Evropa s približno 447 milijoni prebivalcev, kar je nekaj manj kot 10 % svetovnega prebivalstva, predstavlja 25 % svetovnih primerov rakavih obolenj. Najnovejša študija Mednarodne agencije za raziskave raka je pokazala, da se je leta 2020 na svetovni ravni pojavilo 19,3 milijona novih primerov raka in skoraj 10 milijonov smrti zaradi raka. Svetovna številka rakavih obolenj naj bi leta 2040 znašala 28,4 milijona primerov, kar je 47 % več kot leta 2020 (Sung in drugi, 2021). Trendu pa seveda sledi tudi farmacevtski razvoj, in tako je onkologija postala največje farmacevtsko terapevtsko razvojno področje (Albrecht, Alfano, Keane & Yang, 2020).

Slika 14: Dostopna nova zdravila v Sloveniji, razdeljena glede na 1. raven ATC klasifikacijskega sistema po letih registracije

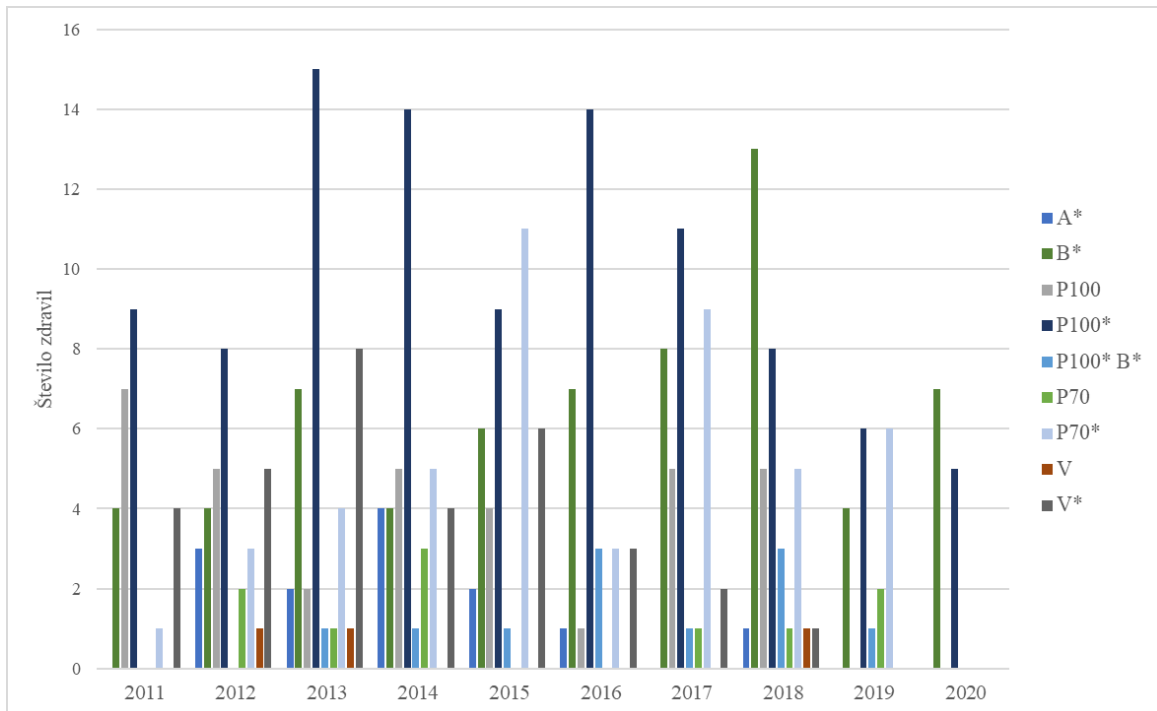


Vir: lastna analiza na podlagi podatkov CBZ (brez datuma).

5.1.4 Analiza razvrstitve dostopnih novih zdravil na liste v Sloveniji

Dostopno novo zdravilo je lahko razvrščeno na pozitivno listo, vmesno listo, seznam A ali seznam B.

Slika 15: Prva razvrstitev dostopnih novih zdravil na liste med letoma 2011 in 2020 po letih registracije



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov CBZ (brez datuma).

Od razvrstitve na listo je odvisna stopnja povračila za stroške zdravila oziroma v kolikšnem deležu se zdravilo financira iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, sredstev dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja oziroma samoplačniško. Na sliki 15 je razvidno, da je bila skozi leta najpogostejša prva razvrstitev novega zdravila na listo P100*. Skupaj 99 dostopnih novih zdravil v Sloveniji je bilo razvrščenih na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja, ta zdravila pa so v celoti krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Druga najštevilčnejša razvrstitev je bila na seznam B* (64 zdravil), kamor se razvrščajo draga bolnišnična zdravila, sledi pa ji lista P70* (47 zdravil), pozitivna lista z omejitvijo predpisovanja, kritega iz obveznega zdravstvenega zavarovanja v 70-% deležu. Najpogostejše razvrstitve novih zdravil imajo določene omejitve predpisovanja ali izdajanja. Omejitve predpisovanja smo že predstavili v poglavju 2.4, kot pristop ZZS za obvladovanje javnih izdatkov za zdravila. Omejitve lahko veljajo za populacijsko skupino (npr. otroci, starejši), indikacijsko področje (npr. angina, hepatitis) ali pa klinično specialnost (npr. ginekolog, urolog). Delež razvrščenih novih zdravil na pozitivno ali vmesno listo z omejitvijo predpisovanja je leta 2011 in 2012 predstavljal 67 %, nato pa se je vsako leto večal in tako je delež dostopnih novih zdravil, ki so bila registrirana leta 2020, zaenkrat

100-%. Tudi vsa draga bolnišnična zdravila in ampulirana zdravila so imela omejitve predpisovanja. Omejitve predpisovanja zdravil na recept je nekakšen protiukrep pretirani porabi zdravil. Poraba zdravil na posameznika, ki je prejel zdravilo, se je v zadnjih petih letih povečevala povprečno za 2,9 % letno. Vztrajno večanje porabe zdravil na recept je posledica daljše življenjske dobe populacije, ki prejema zdravila, in intenzivnejšega zdravljenja bolezni z vse več zdravili (ZZZS, 2021).

Pri nekaterih dostopnih novih zdravilih je kasneje prišlo do prerazvrščanja, se pravi razvrstitve na novo listo. Prerazvrščenih je bilo okoli 20 % dostopnih novih zdravil. Najpogostejša prerazvrstitev je bila pri generikah; s pozitivne ali vmesne liste na listo za zdravila z najvišjo priznano vrednostjo. Takrat je zdravilo uvrščeno v skupino medsebojno zamenljivih zdravil, za katero je določena NPV. Ta sprememba se v povprečju zgodi v prvih treh mesecih od razvrstitve novega zdravila na prvo listo. Takšna prerazvrstitev se zgodi tudi pri zdravilih, ki se uvrstijo v sistem terapevtskih skupin zdravil z določeno NPV. Pri teh zdravilih so spremembe nove liste trajale dlje. Prerazvrstitev na listo za zdravila z najvišjo priznano vrednostjo doda oznaki liste novo črko C. To ni nikoli prva razvrstitev novega zdravila, zato je tudi ne vidimo na sliki 15, saj smo v poglavju 5.1.1 pojasnili, da bomo v analizi upoštevali prvo izhodiščno razvrstitev. Prerazvrščanje je lahko tudi posledica uvedbe novega seznama. Zdravila Xeplion in Xgeva sta leta 2011 pridobili dovoljenje za promet in bili leta 2012 razvrščeni na pozitivno listo. Kasneje, leta 2013, po uveljavitvi Splošnega dogovora med predstavniki izvajalcev, Ministrstvom za zdravje in ZZZS, pa sta bili uvrščeni na seznam A*, med zdravila za ambulantno zdravljenje, na seznam ampuliranih zdravil z omejitvijo predpisovanja. Za zdravila, registrirana leta 2012 in kasneje, pa se pojavlja seznam A* že kot prva razvrstitev novega zdravila.

Razvrščanje novih zdravil na listo je poleg določitve povračila za zdravilo in s tem zagotavljanja dostopnosti zdravila slovenskim pacientom tudi mehanizem za nadzor in omejevanje odhodkov za zdravila. V letu 2020 so skupni odhodki obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki zajemajo izdajo na recepte, seznam B, seznam A, zdravila v centrih za odvisnosti in cepiva, za zdravila in živila znašali 548.324.663 EUR, kar je 17,9-% povečanje glede na leto 2019. Rast odhodkov za zdravila sovpada s povečano porabo novih dragih zdravil, zlasti tistih za zdravljenje bolezni, ki so v celoti krita iz obveznega zavarovanja. Do tako velike rasti je prišlo zaradi bistvene širitve zdravljenja onkoloških in hemato-onkoloških bolnikov, zdravil za spinalno mišično atrofijo in širše porabe zdravil za druge hude bolezni. Brez ukrepov, kot so uvajanje sistema terapevtskih skupin zdravil in medsebojno zamenljivih zdravil z NPV, pogajanje za nižje cene inovativnih zdravil z različnimi vrstami dogovorov s proizvajalci zdravil, razvrščanje novih generičnih in podobnih bioloških zdravil ter nadzor nad predpisovanjem zdravil, pa bi bila rast odhodkov skozi leta še večja (ZZZS, 2021).

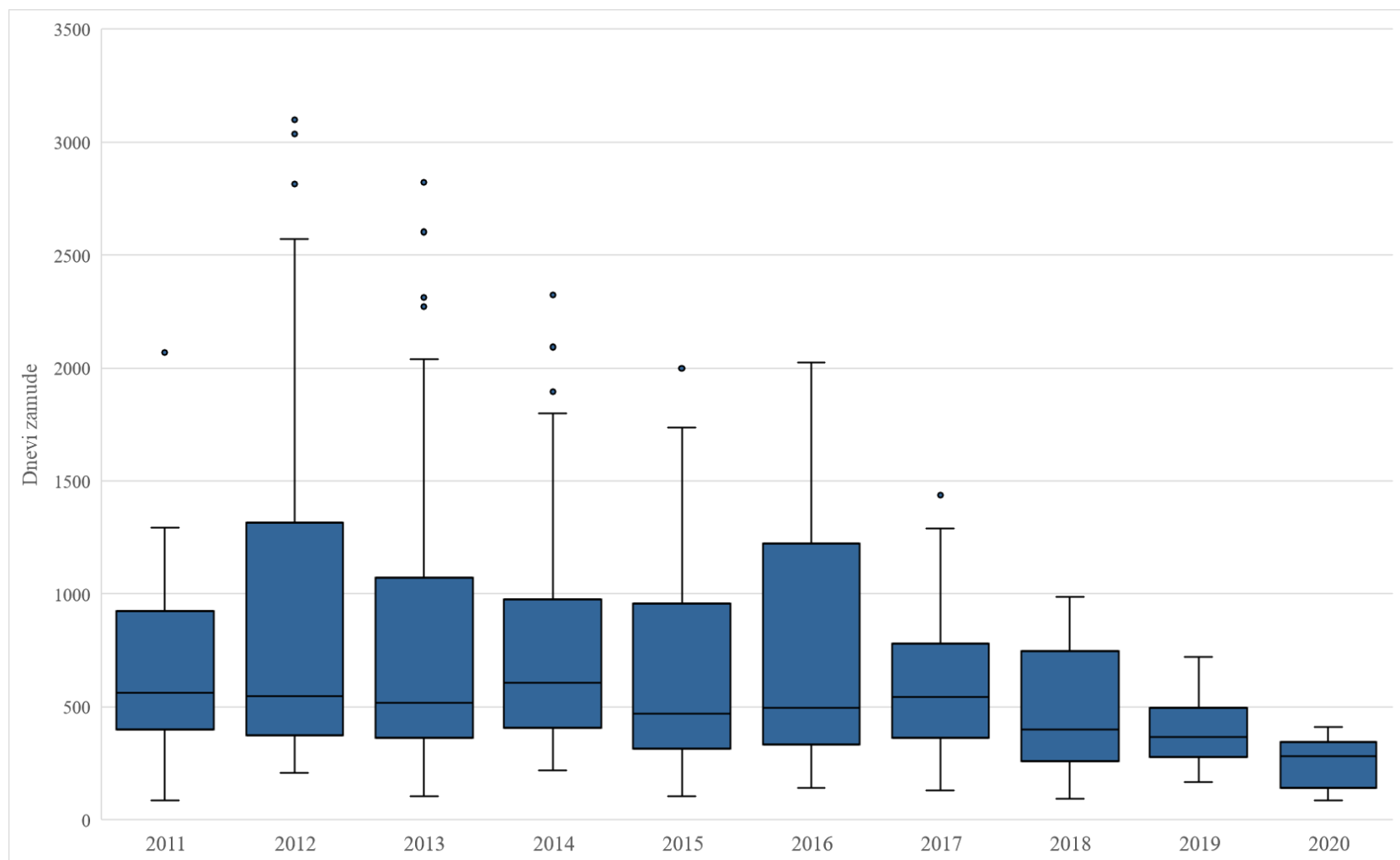
5.2 Analiza zamude pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji

Z namenom ovrednotenja zamude pri dostopnosti novega zdravila v Sloveniji smo v CBZ identificirali datum prve objave regulirane cene zdravila, tip NDC, ki jo oblikuje JAZMP in se nato vsakih šest mesecev usklajuje in posodablja. Za ovrednotenje zamud pri dostopnosti novega zdravila smo potrebovali tudi datum prve razvrstitve zdravila na listo. Za informacijo, na katero listo oziroma seznam je bilo zdravilo razvrščeno, smo v primeru, da je kasneje prišlo do prerazvrščanja zdravila na drugo listo, upoštevali prvo razvrstitev. Novo zdravilo, sicer z istim lastniškim imenom, je lahko na voljo v različnih jakostih in farmacevtskih oblikah, ki pa se lahko uvedejo na trg ob različnem času. Če so se za zdravilo z več jakostmi in oblikami datumi objave cen ali razvrstitve na listo razlikovali, smo izbrali tisto zdravilo, katerega datumi so bili najhitreje objavljeni.

Srednji čas do dostopnosti analiziranih novih zdravil v Sloveniji 506 dni ali 1,4 leta. Ta zamuda pri dostopnosti predstavlja obdobje od pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom po centraliziranem postopku do možnosti njegove uporabe v Sloveniji v breme zdravstvenega zavarovanja. Srednji čas do dostopnosti oziroma zamuda pri dostopnosti na slovenskem trgu je bila največja pri novih zdravilih, ki so bila registrirana leta 2014, in to kar 605 dni, najmanjša zamuda pa je bila leta 2020, 281 dni, kar lahko vidimo na sliki 16. Na podlagi naših ugotovitev o zamudi pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji lahko predpostavljamo, da zdravila, ki so bila registrirana pred letom 2019 in še niso dostopna na slovenskem trgu, verjetno tudi ne bodo. Tako bodo deleži dostopnih novih zdravil najverjetneje ostali okoli 40 % (slika 13). Seveda obstaja nekaj izjem, saj lahko na sliki 16 vidimo, da je imelo nekaj novih zdravil registriranih leta 2012 večjo zamudo pri dostopnosti, tudi več kot 3000 dni ali 8,2 let. To pomeni, da lahko tudi še kakšno zdravilo z letom registracije 2013 in kasneje, postane dostopno slovenskim pacientom. Zdravila, ki so prejela pozitivno mnenje leta 2020 in bila registrirana po centraliziranem postopku leta 2021, do septembra 2021 še niso bila dostopna slovenskim pacientom. Sicer so podatki o zamudi pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji v zadnjih treh letih navidezno majhni in vplivajo na manjše srednje zamud, saj še ni preteklo dovolj časa, da bi bila dostopna še preostala registrirana zdravila, ki so lahko v nacionalnem postopku vrednotenja ali za katera uvedbo na slovenski trg še načrtujejo.

Za opredelitev obdobja, ki je potrebno za določitev cene novega zdravila, smo upoštevali razliko med datumom pridobitve dovoljenja po centraliziranem postopku z zdravilom in datumom začetka veljavnosti NDC zdravila v Sloveniji. Na obdobje določitve cene sicer vpliva učinkovitost nacionalnega postopka za oblikovanje cene, a je začetek postopka oblikovanja v veliki meri odvisen od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Poglavitno je, kdaj se bo imetnik dovoljenja odločil, da bo svoje zdravilo uvedel na slovenski trg in vložil vlogo za določitev NDC svojega zdravila v Sloveniji. Pravilnik o cenah sicer narekuje, da se datum začetka veljavnosti NDC zdravila določi z odločbo in ne sme presegati 90 dni od prejema popolne vloge za določitev NDC zdravila.

Slika 16: Srednji čas do dostopnosti novih zdravil v Sloveniji med letoma 2011 in 2020 po letih registracije



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

V analizi, ki smo jo pripravili za potrebe magistrskega dela, nismo imeli dostopa do podatkov o tem, kdaj je bila vložena vloga na JAZMP za oblikovanje in določitev cene zdravila ter kako dolgo je trajal postopek s časovnimi vrzeli, ki se pojavijo, če so potrebne dodatne informacije zaradi nepopolnosti vloge. Zato obdobje oblikovanja cene zajema celotno trajanje odločitev, najprej imetnika dovoljenja za prihod na trg in nato še nacionalnih organov o NDC novega zdravila, ter posledično ne prikazuje učinkovitosti samega nacionalnega postopka za oblikovanje in določanje cene novega zdravila.

5.2.1 Nova zdravila z najmanjšo zamudo pri dostopnosti v Sloveniji

Kot smo predstavili v poglavju 2.2, se regulirane cene ali NDC določajo za zdravila, ki so financirana iz javnih sredstev oziroma so namenjena za financiranje iz javnih sredstev. Nato se za zdravilo določi, v kolikšni meri bo financirano iz javnih sredstev oziroma kolikšen del stroškov zdravila bo kritih. Obdobje za določitev povračila oziroma razvrščanje novega zdravila na listo smo izrazili kot razliko med začetkom veljavnosti NDC zdravila v Sloveniji in datumom prve razvrstitve novega zdravila na listo. Postopek razvrščanja na listo se začne s predložitvijo vloge pri ZZS za razvrščanje, preraščanje in določitev ali s spremembo omejitve predpisovanja ali izdajanja s strani imetnika dovoljenja ali na pobudo zdravstvene institucije. Skladno s Pravilnikom o razvrščanju ZZS izda odločbo o razvrstitvi oziroma o nerazvrstitvi najpozneje v 90 dneh od prejema popolne vloge. Tako kot pri obdobju oblikovanja cene tudi trajanje nacionalnega postopka razvrščanja novega zdravila na listo zajema morebitne časovne vrzeli zaradi naknadne dopolnitve vloge in zato ne prikazuje učinkovitosti nacionalnega postopka za razvrščanje novega zdravila na listo. Tabela v Prilogi 2 vključuje zdravila, ki so bila najhitreje dostopna slovenskim pacientom, glede na leto pridobitve dovoljenja za promet po centraliziranem postopku. Nova zdravila, ki so najhitreje prešla skozi nacionalni postopek oblikovanja cene in določitve povračila in tako postala dostopna, so imela srednji čas do dostopnosti 115 dni ali nekaj več kot 3,7 meseca. Manj kot 100 dni zamude pri dostopnosti so imela tri zdravila; Dasselta, Kanjinti in Kaftrio. Prva dostopna nova zdravila v Sloveniji so pretežno namenjena zdravljenju infekcijskih bolezni, med njimi hepatitisa C in HIV, pljučnih bolezni in rakavih obolenj. Šest od desetih zdravil, ki so imela najmanjšo zamudo pri dostopnosti, ni inovativnih, originatorskih zdravil, saj gre za generična oziroma biološko podobna zdravila. Tri izmed prvih dostopnih novih zdravil predstavljajo kombinirano terapijo, kar pomeni, da vsebujejo dve ali več zdravilnih učinkovin, od tega sta dve inovativni kombinirani zdravili.

Zdravilo Dasselta, centralno registrirano leta 2011, je imelo najmanjšo zamudo, saj je le 84 dni po pridobitvi dovoljenja za promet že bilo dostopno slovenskim pacientom z določeno regulirano ceno in stopnjo povračila. Gre za generično zdravilo, se pravi zdravilo, ki je razvito tako, da je enako zdravilu, ki je že bilo odobreno, v tem primeru je to zdravilo Aerius za lajšanje simptomov alergijskega rinitisa ali urtikarije. Imetnik dovoljenja za promet je KRKA, d. d., Novo mesto. Postopek določitve cene zdravila je trajal 60 dni, razvrščanje na listo ZZS pa 24 dni. Zdravilo Kaftrio, centralno registrirano leta 2020, je imelo 87 dni

zamude pri dostopnosti, od tega 72 dni za določitev cene in 15 dni za določitev povračila. Kaftrio je kombinirano zdravilo s tremi učinkovinami, ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem, za paciente s cistično fibrozo. Ker je cistična fibroza redka bolezen, je Kaftrio imenovan za zdravilo sirota; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje redkih boleznih. Gre za inovativno zdravilo z novo kombinacijo zdravilnih učinkovin podjetja Vertex Pharmaceuticals. Zdravilo Kanjinti, centralno registrirano leta 2018, pa je biološko podobno protirakavo zdravilo podjetja Amgen Europe B.V. Skupna zamuda pri dostopnosti zdravila je bila 93 dni, 77 dni za določanje cene in 16 dni za določitev povračila.

Izmed prvih dostopnih novih zdravil glede na leto pridobitve dovoljenja za promet je bilo najkasneje dostopno zdravilo Olysio, registrirano leta 2014, ki je prišlo na trg 219 dni po pridobitvi dovoljenja za promet. Pri večini prvih dostopnih novih zdravil je postopek pogajanj oziroma določanje cene trajalo dlje kot razvrščanje na listo. Eno zdravilo, Maviret, je dovoljenje za promet pridobilo po pospešenem postopku, se pravi je ocenjevanje vloge za registracijo potekalo 150 namesto standardnih 210 dni. Le eno zdravilo izmed prvih dostopnih novih zdravil, Kaftrio, ima naziv zdravilo sirota.

Če obravnavamo le dostopna inovativna nova zdravila, dobljeni rezultati delno sovpadajo z rezultati študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020, kjer se je izkazalo, da imajo najmanjše zamude pri dostopnosti zdravila za kombinirano terapijo (EFPIA, 2021a). V našem primeru sta bili dve izmed štirih prvih inovativnih dostopnih zdravil kombinirani zdravili. Le eno inovativno zdravilo s statusom sirote je bilo dostopno med prvimi.

Naredili smo še obširnejšo analizo dostopnih novih zdravil z majhno zamudo. V prilogi 3 smo opredelili pet novih zdravil, ki so bila glede na leto registracije najhitreje dostopna slovenskim pacientom. Od 50 dostopnih novih zdravil, ki so bila najhitreje dostopna, je 18 generičnih ali biološko podobnih zdravil. Nova zdravila so imela zamude tako pri določanju cene kot pri določanju povračila. Pokazale pa so se razlike med inovativnimi novimi zdravili in novimi generiki, saj so skoraj vsi (16) generiki imeli večje zamude pri določanju cene kot pri določanju povračila. Pri inovativnih novih zdravilih pa je le pet zdravil imelo večje zamude pri določanju cene kot povračila, tako da lahko večji del zamude pri dostopnosti pripišemo postopku razvrščanja na listo. 40 % najhitreje dostopnih novih zdravil je bilo razvrščenih v ATC skupino L. Največ dostopnih novih zdravil je namenjenih zdravljenju okužb s hepatitisom C ali HIV, levkemije, raka dojke in raka prostate ter sladkorne bolezni tipa 2. Farmacevtska podjetja, ki so najhitreje uspela uvesti svoja zdravila na slovenski trg, so Accord Healthcare S.L.U. s kar sedmimi generičnimi zdravili, od tega pet v zadnjih dveh letih; po tri generična zdravila sta uvedla KRKA, d. d. in Sandoz GmbH. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG in Novartis Europharm Limited sta imetnika dovoljenj z največ inovativnimi dostopnimi zdravili, vsak po štiri, Bayer AG pa je uvedel tri nova zdravila.

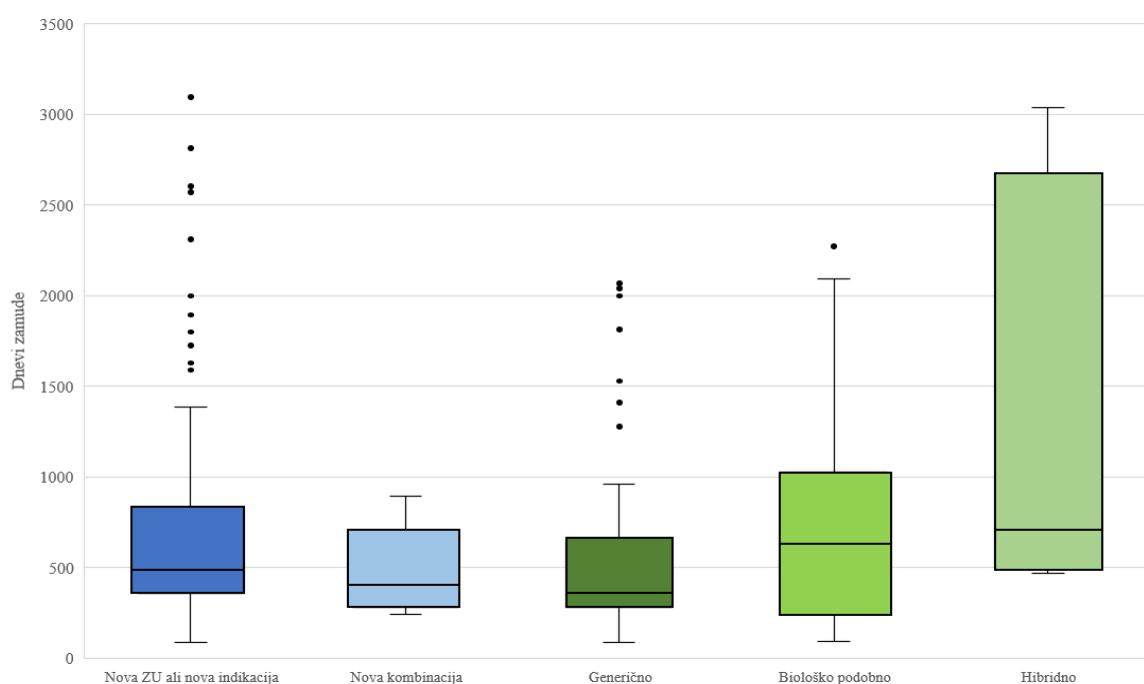
5.2.2 Nova zdravila z največjo zamudo pri dostopnosti v Sloveniji

Nova zdravila, ki so imela do sedaj največje zamude pri dostopnosti na slovenskem trgu, so prikazana v prilogi 4. Srednji čas do dostopnosti novih zdravil z največjo zamudo je 2013 dni ali 5,5 leta. Zdravilo Inlyta za zdravljenje ledvičnih rakavih obolenj je bilo slovenskim pacientom dostopno 3098 dni ali skoraj 8,5 leta po pridobitvi dovoljenja za promet. Le eno zdravilo izmed dostopnih novih zdravil z največjo zamudo je bilo generično zdravilo. Štiri dostopna nova zdravila so imela ali pospešeno ocenjevanje vloge ali pa so pridobila dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah. To lahko nakazuje, da pomanjkljivi podatki o novem zdravilu negativno vplivajo na proces nacionalnega odločanja o ceni in povračilu. Zdravstveni organi lahko čakajo na manjkajoče ali dodatne informacije in podatke, ki jih mora zagotoviti proizvajalec. Največ dostopnih novih zdravil, ki so imela velike zamude, spada v ATC skupino L. Zopet je imelo več novih zdravil večje zamude pri določanju cene zdravila kot pri razvrščanju na listo, kar lahko nakazuje na odločitev proizvajalca, da zakasni uvedbo novega zdravila na slovenski trg.

5.2.3 Zamuda pri dostopnosti v Sloveniji glede na vrsto novega zdravila

Dostopnost novih zdravil pacientom je lahko odvisna tudi od vrste zdravila, saj se zahteve in s tem tudi trajanje regulativnih postopkov za različne vrste zdravil razlikujejo. Zdravila smo razvrstili med generike, inovativna zdravila in kombinirane terapije ter analizirali njihove zamude pri dostopnosti v Sloveniji, rezultati pa so prikazani na sliki 17.

Slika 17: Srednji čas do dostopnosti inovativnih zdravil in generikov v Sloveniji



Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

Med generike smo uvrstili generična, biološko podobna in hibridna zdravila. Generike običajno proizvaja proizvajalec, ki ni izumitelj originalnega inovativnega zdravila, in jih lahko tržimo, ko preneha veljati zaščita intelektualne lastnine inovativnega zdravila. Generiki imajo velik pomen za zdravstvo in izdatke za zdravstveno varstvo. Tržni delež generikov v prodaji na slovenskem lekarniškem trgu za leto 2016 znaša 22,8 %, delež v obsegu prodaje v lekarnah pa kar 50,7 % (EFPIA, 2021b). Visoki tržni deleži generikov glede na obseg porabe in nizki deleži v vrednosti kažejo na visoko porabo generikov po primerljivo nizkih generičnih cenah (Vogler in drugi, 2018). Generiki tako znižujejo izdatke za zdravila, saj nudijo možnost alternativne izbire cenejšega zdravila. Prihod generika na trg pogosto vpliva tudi na padec cene njegovega referenčnega oziroma inovativnega zdravila, saj lahko le-to ostane konkurenčno po nižji ceni, potem ko mu poteče patentna zaščita (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Izmed dostopnih novih zdravil slovenskim pacientom, ki so pridobila dovoljenje po centraliziranem postopku v obdobju od začetka leta 2011 do septembra 2021, je 28 % generikov. Srednja zamuda pri dostopnosti novih generikov znaša 425 dni ali 1,2 leta. Dostopen generik z najmanjšo zamudo je zdravilo Dasselta z 84 dnevi, ki je dovoljenje za promet pridobilo z generično vlogo. Največjo zamudo, 3036 dni, pa je imelo zdravilo Xaluprine, zdravilo sirota za zdravljenje raka limfocitov, ki je dovoljenje za promet pridobilo na podlagi hibridne vloge. Določitev povračila oziroma razvrščanje novih generikov na listo poteka v povprečju 2,5-krat hitreje kot postopek oblikovanja cene. Lahko predvidevamo, da je zamuda pri dostopnosti generikov prej posledica odločitve o zakasnitvi prihoda na trg kot nacionalnih meril razvrščanja zdravila na listo.

Nadalje smo generike ločili na generična, biološko podobna in hibridna zdravila. Dostopnih novih generičnih zdravil je bilo 51, biološko podobnih 31, hibridnih pa 5. Srednja zamuda novih generičnih zdravil je 417 dni. Hitra uvedba novih generičnih zdravil je eden od ukrepov ZZZS za znižanje izdatkov za zdravstveno varstvo. Srednja zamuda pri uvedbi na trg biološko podobnih zdravil je nekaj večja, 570 dni. Določanje biološke podobnosti je zapleten postopek, ki vključuje oceno celotnega dokaza o tesni podobnosti z referenčnim biološkim zdravilom (Tóthfalusi, Endrényi & Chow, 2014). Večjo zamudo pri dostopnosti biološko podobnih zdravil lahko pripišemo daljšemu postopku njihovega vrednotenja in negotovosti glede zamenljivosti z referenčnim biološkim zdravilom. Nova hibridna zdravila pa imajo srednjo zamudo pri dostopnosti slovenskim pacientom 648 dni. Na sliki 17 vidimo, da je pri zamudi pri dostopnosti hibridnih zdravil kvartilni razmik največji. Hibridno zdravilo je v osnovi generično zdravilo, ki temelji na referenčnem zdravilu, vendar ima drugačno jakost, drugačen način uporabe ali nekoliko drugačno indikacijo od referenčnega zdravila. Hibridna zdravila prinašajo dodatne koristi v primerjavi z referenčnim izdelkom, kot so nov sistem dostave, drugačna formulacija, nova indikacija (Altasciences, 2018). Te dodane vrednosti lahko spodbudijo regulativne organe k hitri uvedbi novega zdravila. Istočasno pa lahko zaradi prisotnosti referenčnega zdravila in njegovih generičnih različic ne zaznajo potrebe po hibridnem zdravilu, kar rezultira v večji zamudi teh zdravil. Največ dostopnih

novih generičnih zdravil je pridobilo dovoljenje za promet leta 2012 in 2015, največ dostopnih novih biološko podobnih zdravil pa leta 2017 in 2018. To naraščajoče število lahko nakazuje na vse večjo pomembnost biofarmacevtikov in bioloških zdravil.

Prisotnost nacionalne generične farmacevtske industrije na slovenskem trgu nam je omogočila analizo vpliva prednosti domačega trga pri domačih farmacevtskih podjetjih, ki razvijajo generike. Generični zdravili Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka in Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan sta pridobili dovoljenje za promet decembra 2016. Njuno referenčno zdravilo je zdravilo Truvada, protivirusno zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Krkino zdravilo je imelo 140 dni zamude, Mylanovo, zdravilo neslovenskega podjetja, pa 411 dni. Regulirana cena zdravila Truvada je pred uvedbo generične alternative leta 2009 znašala 491,14 EUR. Zadnja regulirana cena leta 2018 je bila 298,96 EUR, preden je imetnik dovoljenja napovedal stalno prenehanje oskrbe slovenskega trga z zdravilom. Danes cena zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka znaša 107,02 EUR (CBZ, brez datuma). Podobno je pokazala tudi primerjava generičnih zdravil Darunavir Krka in Darunavir Mylan z referenčnim zdravilom Prezista, prav tako za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Krkin generik je imel 125 dni zamude, Mylanov pa 393 dni. Še večja razlika pa je bila pri generičnih zdravilih referenčnega zdravila Alimta z zdravilno učinkovino pemetreksed za zdravljenje pljučnega raka. Zdravilo Pemetreksed Krka je imelo 402 dni zamude, Pemetreksed Accord, podjetje z glavnim sedežem v Indiji, in Pemetreksed Fresenius Kabi, podjetje z glavnim sedežem v Nemčiji, pa sta imela 1999 oziroma 1813 dni zamude pri dostopnosti svojega zdravila v Sloveniji. Razlike v zamudi pri dostopnosti generičnih zdravil podjetja Krka d. d., slovenskega generičnega farmacevtskega podjetja in drugih tujih podjetij nakazuje na izrazit pomen domačega trga. Lahko gre za boljše poznavanje in razumevanje nacionalne farmacevtske regulative, boljša poznanstva z nacionalnimi zdravstvenimi organi ali pa spodbudno državno politiko domačemu gospodarstvu. Zgodnja uvedba zdravila lahko vpliva na slovensko gospodarstvo in tudi na zaupanje slovenskih uporabnikov oziroma pacientov.

Inovativna zdravila predstavljajo 71-% delež vseh dostopnih novih zdravil v Sloveniji, z letom registracije med začetkom leta 2011 in septembrom 2021 po centraliziranem postopku. Srednji čas do dostopnosti inovativnih novih zdravil z novo zdravilno učinkovino znaša 493 dni ali 1,3 leta. Najmanjšo zamudo je imelo zdravilo Kaftrio, z zamudo 87 dni, največja zamuda s 3098 dnevi pa je bila za zdravilo Inlyta. Na sliki 17 pa lahko vidimo, da imamo znotraj skupine inovativnih zdravil največ odstopanj oziroma osamelcev. Lahko predpostavljamo, da je pri inovativnih zdravilih določitev cene in povračila za zdravilo zelo zahtevno, saj zdravilo predstavlja novo inovativno zdravljenje, ki jo je zaradi novosti težko ovrednotiti koristi in pa stroške novega zdravljenja. Primerjava trajanja postopka oblikovanja cene in postopka razvrščanja na liste inovativnih zdravil je pokazala, da razvrščanje na listo traja nekoliko dlje, v povprečju 70 dni dlje. Srednja zamuda pri dostopnosti inovativnih novih kombiniranih zdravil pa je 428 dni ali 1,2 leta. Kombinirana zdravila velikokrat predstavljajo inovativno kombinacijo že znanih zdravilnih učinkovin.

Tako je kombinirano zdravilo definirano kot inovativno, čeprav ne vsebuje nove zdravilne učinkovine, ampak novo kombinacijo. Cena kombiniranih zdravil se sicer določa na isti način kot za inovativna zdravila, zaradi poznanih učinkovin in svoje dodatne terapevtske vrednosti pa lahko postopek razvrščanja zdravila na listo poteka hitreje. To potrjujejo tri izmed desetih prvih dostopnih novih zdravil slovenskim pacientom, ki predstavljajo kombinirano terapijo. Manjša zamuda pri uvedbi izraža prednosti kombiniranih zdravil, kot sta učinkovitejše zdravljenje in povečana compliance pacientov, ki pretehtajo višje stroške zdravila v analizi stroškovne učinkovitosti (Clarke & Avery, 2014; Moran, brez datuma).

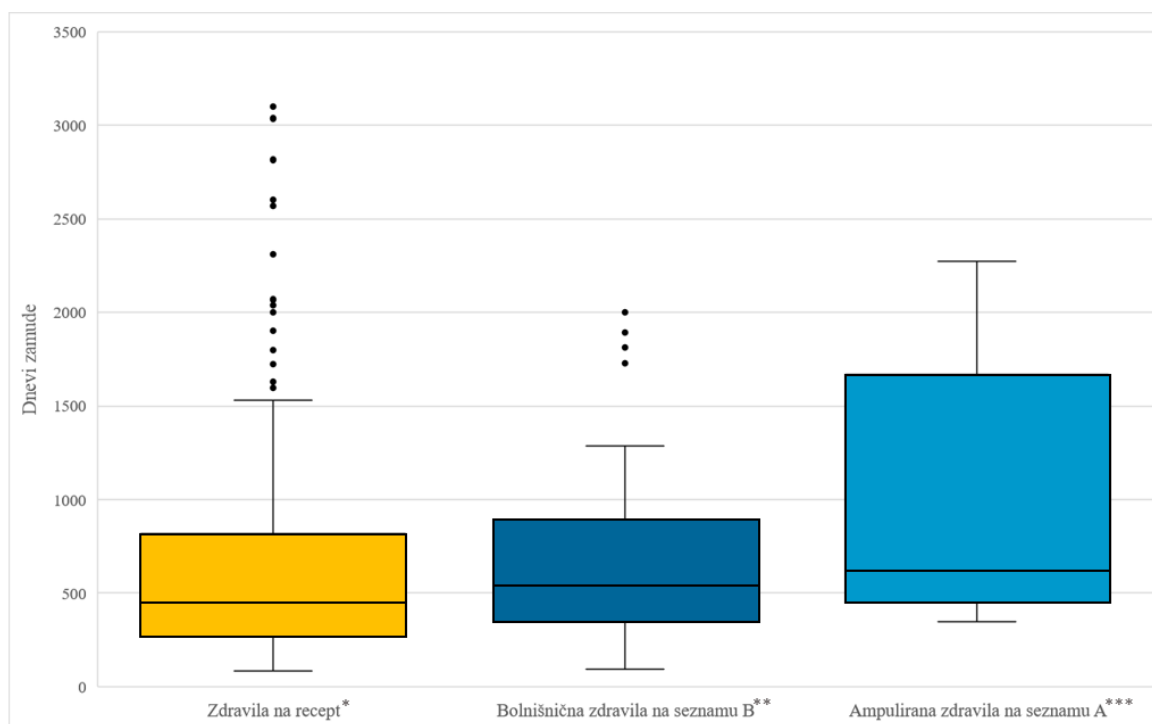
5.2.4 Zamuda pri dostopnosti v Sloveniji glede na režim predpisovanja oziroma izdajanja novega zdravila

Med drugim je tudi režim predpisovanja oziroma izdajanja zdravila kriterij za dostopnost novega zdravila slovenskim pacientom. Zdravil, ki se izdajajo v lekarnah brez recepta, praviloma ne razvrščamo na listo povračil. Zdravila, ki se izdajajo v lekarnah le na recept, pa so lahko razvrščena na listo in se predpisujejo na zeleni recept, ostala zdravila iz tega segmenta pa se lahko predpisujejo in izdajajo na samoplačniški, beli recept. Zdravila, ki se lahko uporabljajo samo v bolnišnicah (H) ali zdravstvenih domovih (ZZ), pa so lahko razvrščena na seznam B oziroma seznam A. Ostala zdravila iz tega sklopa pa lahko pacienti prejmejo v okviru bolnišnične oziroma ambulantne obravnave v okviru storitve. Za primerjavo zamud pri dostopnosti novih zdravil v Sloveniji glede na režim predpisovanja oziroma izdajanja smo nova zdravila razvrstili med draga bolnišnična zdravila na seznam B, ambulantna ampulirana zdravila na seznam A in zdravila na recept.

Skladno s Pravilnikom o razvrščanju na listo je bolnišnično zdravilo tisto, ki ga je zaradi njegovih lastnosti mogoče dajati le v bolnišnici. Kar nekaj inovativnih novih zdravil je namenjenih bolnišnični uporabi, saj gre lahko v teh primerih za zdravljenje težkih in redkih primerov, ki zahtevajo bolnišnično oskrbo. Cene bolnišničnih zdravil se določajo po enakem postopku kot cene zdravil, predpisanih na recept (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). Tudi razvrščanje zdravil, ki se predpisujejo na recept, ter bolnišničnih zdravil od leta 2013 poteka po enotnem postopku in skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo. Poznamo tudi seznam A, na katerega so razvrščena ampulirana zdravila. To so draga zdravila v obliki infuzij ali injekcij, ki jih ZZZS plačuje ločeno za ambulantno, zunajbolnišnično zdravljenje. Ta dva seznama oziroma skupini zdravil so pri ZZZS oblikovali predvsem zaradi zagotavljanja racionalne rabe dragih zdravil v bolnišnicah in obvladovanja stroškov ter zaradi načina financiranja bolnišničnih zdravil (NIJZ, 2019). Bolnišnična zdravila, ki niso razvrščena na seznam B, ZZZS ne plačuje samostojno, ampak v okviru skupin primerljivih primerov. Gre za način razvrščanja bolnikov oziroma diagnoz v skupine, za katere porabimo približno enako virov. Bolnišnice so samostojne pravne osebe, ki v procesu zdravljenja lahko uporabljajo vsa zdravila, potrebna za zdravljenje. Vrsta zdravil, ki jih bolnišnice kupujejo, je odvisna od dejavnosti oziroma vrste storitev, ki jih izvajajo. ZZZS se z bolnišnicami oziroma partnerji dogovarja za ceno zdravstvenih storitev, ki vključuje vse vrste stroškov,

med njimi tudi stroške za zdravila. Tako ZZZS ne pozna dejanske cene, po kateri plačuje bolnišnično zdravilo, in tudi nima pregleda nad dejansko porabo sredstev za zdravila v bolnišnicah in zdravstvenih domovih (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009).

Slika 18: Srednji čas do dostopnosti zdravil na recept, bolnišničnih in ampuliranih zdravil



* Zdravila na pozitivni ali vmesni listi. Režim: Rp (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept), Rp/Spec (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika), H/Rp (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah; izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju).

** Zdravila za bolnišnično zdravljenje, razvrščena na seznam bolnišničnih zdravil z omejitvijo predpisovanja. Režim: H (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah), ZZ (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost).

*** Zdravila za ambulantno zdravljenje, razvrščena na seznam ambulantnih zdravil z omejitvijo predpisovanja. Režim: ZZ (predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost).

Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

Na sliki 18 lahko vidimo, da je zagotavljanje dostopnosti novih zdravil, ki so razvrščena na seznam A in B ter namenjena za uporabo v ambulanti in bolnišnici, počasnejše kot pri dostopnosti novih zdravil na recept. Dostopna nova zdravila za uporabo v ambulanti imajo srednjo zamudo pri dostopnosti 571 dni, zdravila za uporabo v bolnišnici imajo srednjo zamudo pri dostopnosti 532 dni in zdravila na recept, razvrščena na listo P ali V, imajo srednjo zamudo pri dostopnosti 474 dni. Predvidevamo lahko, da so časovne vrzeli pogostejše in daljše pri dostopnih novih zdravilih za uporabo v bolnišnici in ambulanti, saj gre navadno za draga zdravila, ki zelo vplivajo na zdravstveni proračun države in zahtevajo več preverjanj (Računsko sodišče Republike Slovenije, 2009). ZZZS ob razvrstitvi zdravil na seznam vsem novim dragim zdravilom določi omejitvev predpisovanja, ki določa

terapevtske indikacije, za katere je mogoče zdravilo predpisovati v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Prav tako določa klinike oziroma bolnišnice, kjer se ta zdravila lahko predpisujejo. O bolnikih, kandidatih za ta zdravila, odločajo strokovne komisije klinik in inštitutov v skladu s kliničnimi merili in terapevtskimi smernicami. Po uvedbi zdravil se tudi skrbno spremlja klinično učinkovitost in varnost, o vseh morebitnih neželenih učinkih pa se poroča v skladu s predpisi (ZZZS, 2021).

5.3 Nova zdravila, ki so nedostopna slovenskim pacientom

Kljub pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, določitvi cene in povračila za novo zdravilo pa je le-to lahko vseeno nedostopno slovenskim pacientom. Vzroki za nedostopnost zdravila so lahko različni, predstavili pa bomo nedostopnost zdravila zaradi prenehanja veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom in zaradi odsotnosti zdravila na slovenskem trgu.

Tabela 3: Zdravila, ki niso več dostopna zaradi prenehanja veljavnosti dovoljenja za promet

Zdravilo	Pridobitev dovoljenja	Veljavnost dovoljenja	Prenehanje dovoljenja	Vzrok
Victrelis	2011	Prvotno 5 let, nato neomejeno.	2018	Iz komercialnih razlogov.
Incivo	2011	5 let	2016	Zaradi hitrega zmanjšanja uporabe telaprevirja po uvedbi in odobritvi novejših zaviralcev proteaz in kombinacij zdravljenja brez interferona.
Trobalt	2011	Prvotno 5 let, nato še 5 let.	2018	Iz komercialnih razlogov.
Picato	2012	Prvotno 5 let, nato neomejeno.	2020	Iz komercialnih razlogov; zdravilo je v analizi zaradi ugotovitev, da lahko zdravilo poveča tveganje za kožnega raka in da njegova tveganja odtehtajo njegove koristi.
Olysio	2014	5 let	2018	Iz komercialnih razlogov.
Lartruvo	2016	1 leto	2019	Zdravilo Lartruvo (olaratumab) z doksorubicinom ne podaljšuje življenja bolnikov z rakom mehkih tkiv več kot sam doksorubicin.
Zinbryta	2016	5 let	2018	Zaradi odločitve o trajni prekinitvi trženja izdelka.
Portrazza	2016	5 let	2021	Zaradi pomanjkanja povpraševanja po tem izdelku.

Vir: EMA (brez datuma e).

Izmed novih zdravil, ki so že pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku v obdobju med začetkom leta 2011 in septembrom 2021, je danes nekaj takih, ki jim je bilo dovoljenje za promet odvzeto. Prenehanje dovoljenja za promet z zdravilom je lahko na pobudo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, na pobudo Evropske komisije ali pa se imetnik dovoljenja ni odločil za podaljšanje po pretečeni veljavnosti dovoljenja. Med novimi zdravili, ki so bila razvrščena na listo ZZZS in s tem dostopna slovenskim pacientom, jih je osem že izgubilo dovoljenje za promet z zdravilom, zato se ne smejo tržiti in biti na voljo na trgu. Tri zdravila, registrirana leta 2011, Victrelis, Incivo in Trobalt, zdravilo Picato, registrirano leta 2012, zdravilo Olysio, registrirano leta 2014, ter tri zdravila Lartruvo, Zinbryta in Portrazza, registrirana leta 2016, niso več dostopna in prisotna na trgu zaradi prenehanja veljavnosti dovoljenja za promet. Vzroki za prenehanje veljavnosti dovoljenja so predstavljeni v tabeli 3.

Na podlagi določil 24. člena ZZdr-2 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obveščati JAZMP o prihodu zdravila na trg, morebitnih motnjah v preskrbi in tudi stalnem prenehanju trženja zdravila. Podatke, ki jih posredujejo imetniki dovoljenj, obdelajo na JAZMP in posredujejo v CBZ. Zaradi nedorečenosti med ZZdr-2 in podzakonskimi akti je rigorozno spremljanje zakonskih zahtev nekoliko oteženo, kar se občasno pokaže kot neuskklajenost evidentiranega in dejanskega stanja na trgu. Zaradi navedenega podatkov o datumu prihodu zdravila na trg nismo analizirali. Nekaj novih zdravil, ki jih sicer obravnavamo kot dostopna na slovenskem trgu, ima prijavljene motnje v preskrbi, začasno ali stalno prenehanje preskrbe trga z zdravilom (CBZ, brez datuma). Na JAZMP vsako leto obravnavajo veliko število obvestil o spremembah statusa razpoložljivosti zdravila. Sicer se lahko zgodi, da motena preskrba trga ne predstavlja bistveno povečanega tveganja za javno zdravje, saj je bodisi na voljo drugo pakiranje zdravila bodisi zdravilo drugega proizvajalca ali proizvajalec sam zagotovi nadomestno zdravilo. Najpogostejši razlogi za motnje pri preskrbi z zdravilom so povezani s proizvodnjo zdravila, kjer je predvsem problem s kapacitetami proizvodnje, kar Slovenija kot majhen trg z relativno majhnimi serijami še posebej občuti (IUS-INFO, 2019). Motnje so lahko tudi posledica spremembe ponudbe ali povpraševanja na trgu, ko se povpraševanje po zdravilu poveča nad pričakovanja oziroma nad proizvodno kapaciteto. Lahko so tudi posledica regulativnih zahtev dobre proizvodne prakse, ki se tičejo pogodbenih izvajalcev, kot so dobavitelji, kar vpliva na proizvodni proces, ali tudi posledica ukinitve zdravila (Ventola, 2011).

Ukinitve zdravila oziroma prenehanje preskrbe trga z zdravilom je poslovna odločitev imetnika dovoljenja z zdravilom, najpogosteje zaradi premajhnega dobička. JAZMP sicer z oblikovanjem IVDC zdravil skuša zagotavljati nemoteno preskrbo trga z določenimi zdravili. A če vloga proizvajalca za povišanje cene zdravila ni odobrena, ta preprosto preneha prodajati zdravilo v Sloveniji (Hostnik, 2010). Lahko je ukinitve zdravila povezana tudi z uvedbo generičnih zdravil, iztekom patenta, stroški popravljanja proizvodnih težav in podobno. Pomanjkanje oziroma ukinitve zdravila omejuje dostop pacientov do zdravil, kar verjetno povzroči povečane negativne zdravstvene rezultate, kot so nezdravljenje oziroma

zazoznelo zdravljenje ali tveganja za varnost pacientov zaradi zamenjav in napak pri jemanju zdravil, povečano delovno obremenitev zdravstvenih delavcev zaradi iskanja terapevtskih alternativ ter ekonomske posledice, kot je potreba po nabavi dražjih alternativ (Vogler & Fiscer, 2020).

6 V RAZMERAH NEDOSTOPNOSTI ZDRAVILA NA SLOVENSLEM TRGU

Poznamo pristope, ki v času, ko zdravilo ni dostopno na slovenskem trgu ali še nima dovoljenja za promet v Sloveniji, omogočajo dostopnost zdravil slovenskim pacientom, kadar so izčrpane možnosti zdravljenja z zdravili z dovoljenjem za promet v Sloveniji in so pričakovane pomembne koristi za paciente. Nekateri pristopi so uporaba čezmejnega recepta, zdravljenje v tujini, sodelovanje v kliničnem preskušanju, sočutna uporaba, zdravljenje na podlagi »imenovanega pacienta« in začasno dovoljenje za vnos oziroma uvoz zdravila.

Če razvrščenega zdravila ni na slovenskem trgu, potrebujemo za prevzem zdravila v tujini predpisan zeleni recept. Zeleni zdravniški recept zdravnika v EGP je veljaven v vseh drugih državah EGP, se pravi v državah članicah EU ter v Islandiji, Lihtenštajnu in na Norveškem. Recept za uporabo v drugi državi se imenuje tudi čezmejni recept. Dostopnosti zdravila v drugih državah moramo predhodno preveriti, saj v drugi državi nekatera zdravila morda nimajo dovoljenja za promet ali tudi niso na voljo (Your Europe, 2020). Vse zavarovane osebe v Sloveniji imajo pravico do kritja vrednosti zdravila, ki so razvrščena na pozitivno ali vmesno listo, iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja. Povračilo stroškov nakupa zdravila v tujini lahko uveljavljamo za zdravilo, ki je pravica iz obveznega zdravstvenega zavarovanja in je prisotno na slovenskem trgu, vendar smo ga kupili v drugi državi članici EU, ker ga v Sloveniji ni mogoče dobiti (NKT-Z, brez datuma a).

Zavarovane osebe v Sloveniji lahko v drugih državah uveljavljajo načrtovano zdravljenje v skladu s 44.a členom ZZVZZ, ko so izčrpane možnosti zdravljenja v Sloveniji. Zavarovana oseba ima pravico do pregleda, preiskave ali zdravljenja v tujini oziroma do povračila stroškov teh storitev, če so v Republiki Sloveniji izčrpane možnosti zdravljenja, s pregledom, preiskavo ali z zdravljenjem v tujini pa je utemeljeno pričakovati ozdravitev, izboljšanje ali preprečitev nadaljnjega slabšanja zdravstvenega stanja. Po pregledu zdravstvene in druge dokumentacije, pridobitvi mnenja klinike oziroma inštituta, imenovanega zdravnika in člana zdravstvene komisije ZZS odloči o utemeljenosti predlaganega zdravljenja v tujini (NKT-Z, brez datuma b).

Dostop pacientov do zdravljenja z zdravilom, ki še ni pridobilo dovoljenja za promet, je najpogosteje preko kliničnih preskušanj novega zdravila. Skladno z ZZdr-2 je klinično preskušanje novega zdravila za uporabo v humani medicini raziskava na zdravih in bolnih ljudeh z namenom odkritja ali potrditve kliničnih, farmakoloških ali neželenih učinkov

zdravila za dokaz njegove varnosti in učinkovitosti. Vsako klinično preskušanje je zasnovano tako, da ustreza določenemu sklopu raziskovalnih meril skladno s Pravilnikom o kliničnih preskušanjih zdravil (Ur. l. RS, št. 54/06 in 17/14 – ZZdr-2). Klinično preskušanje ima specifične pogoje in smernice, ki določajo, kateri pacienti so ustrezni za sodelovanje v preskušanju. Udeleženci kliničnega preskušanja so prostovoljci, pacienti pa se lahko v klinično preskušanje vključijo preko svojih zdravnikov. Seznam priglašениh kliničnih preskušanj je javno dostopen. Sponzor kliničnega preskušanja je navadno farmacevtsko podjetje, ki zagotovi zadostno količino brezplačnih, ustrezno pakiranih in označenih vzorcev zdravil za klinično preskušanje. Po pretečenem kliničnem preskušanju lahko pacienti nadaljujejo zdravljenje v okviru programa razširjenega dostopa. Te programe pogosto odobrijo nacionalni organi na enak način kot klinična preskušanja, paciente pa spremljajo na enak način kot med potekom kliničnih preskušanj (EMA, 2010).

Po določitvi ZZdr-2 je sočutna uporaba dajanje zdravila z zdravilno učinkovino, ki predstavlja pomembno terapevtsko, znanstveno in tehnično inovacijo in je v postopku pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom oziroma v postopku kliničnega preskušanja zdravila, na voljo skupini pacientov s kronično ali resno izčrpavajočo boleznijo, ki je ni mogoče zadovoljivo zdraviti z zdravili, ki imajo dovoljenje za promet, kot to določa 83. člen Uredbe 726/2004/ES. Vlogo za pridobitev dovoljenja za sočutno uporabo zdravila lahko vložijo predlagatelj, čigar zdravilo je v postopku pridobitve dovoljenja za promet po centraliziranem postopku, ali sponzor kliničnega preskušanja, če je zdravilo v postopku kliničnega preskušanja zaradi pridobitve dovoljenja za promet po centraliziranem postopku. JAZMP odloči o odobritvi dovoljenja za sočutno uporabo zdravila po predhodno pridobljenem mnenju Odbora za zdravila pri agenciji EMA. Programe sočutne uporabe usklajujejo in izvajajo države članice EU, ki se v skladu z nacionalnimi predpisi in zakonodajo samostojno odločijo, kako in kdaj bodo takšne programe odprle. Za vstop v program sočutne uporabe morajo paciente napotiti zdravniki. Sočutna uporaba za paciente predstavlja možnost uporabe oziroma zdravljenja z novimi zdravili, ki še niso dovoljena za promet od teh zdravil, tudi če ti niso vključeni v klinična preskušanja. Vključeni pa lahko niso zato, ker živijo predaleč od lokacij, kjer se izvajajo študije (v njihovi državi ustrezno klinično preskušanje), ali ker ne izpolnjujejo zahtev. JAZMP vodi register pacientov, zdravljenih z zdravilom v okviru programa sočutne uporabe, in ima vzpostavljen sistem beleženja vseh neželenih učinkov, o katerih poročajo pacienti ali njihovi zdravniki (EMA, 2010). Namen programov sočutne uporabe je v prvi vrsti zdravljenje pacientov z življenjsko nevarnim stanjem. Hkrati pa so tudi vir informacij o učinkovitosti in varnosti zdravila, ki so potencialno lahko koristne za olajšanje pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom (Tsuyuki, Yano, Watanabe, Aruga & Yamato, 2016). Skladno z ZZdr-2 program sočutne uporabe izhaja iz pripravljenosti farmacevtskega podjetja, da zdravilo, ki je še v postopku pridobitve dovoljenja za promet ali v postopku kliničnega preskušanja za pridobitev dovoljenja za promet, vključi v program sočutne uporabe brezplačno in krije vse spremljajoče stroške.

Novo obetavno zdravilo, ki še ni registrirano ali ni komercialno na voljo v določeni državi, lahko zdravniki priskrbijo za svoje paciente tudi tako, da od proizvajalca zahtevajo dobavo zdravila, ki naj bi se uporabljalo za zdravljenje pacientov pod neposredno odgovornostjo zdravnika. Gre za zdravljenje na podlagi »imenovanega pacienta«. Pogoj je, da je taka dobava dovoljena v skladu z lokalno veljavnimi pravili in predpisi te države. V takem primeru se zdravnik, odgovoren za zdravljenje, dogovarja neposredno s proizvajalcem. Medtem ko proizvajalci beležijo, kaj dobavijo, ni centralnega registra bolnikov, ki se zdravijo na ta način (EMA, 2010).

Za novo zdravilo, ki nima dovoljenja za promet v Sloveniji, ima pa ga v katerih drugih državah članicah EU, je mogoče pridobiti dovoljenje za začasni vnos oziroma uvoz zdravila. Ko zdravnik presodi, da so izčrpane vse druge terapijske možnosti, lahko izda pobudo za pridobitev začasnega dovoljenja za zdravilo za enega ali več posameznih pacientov. Predlog morata potrditi strokovni kolegij in pristojna klinika. Vloga za začasni uvoz se posreduje JAZMP s strani veletrgovca oziroma dobavitelja zdravila (JAZMP, 2019). Stroške interventno uvoženih zdravil krije ZZS (Vojnović Zorman, 2019).

SKLEP

Zagotavljanje dostopnosti novega zdravila se začne s pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom. Poznamo več različnih postopkov pridobitve dovoljenja za promet v evropskih državah, za enotni dostop do evropskih trgov pa uporabljamo centralizirani postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. V tej prvi fazi zagotavljanja dostopnosti novih zdravil odločamo, katera zdravila bodo na voljo in kdaj. Po registraciji novega zdravila sledi nacionalni postopek določanja cene in povračila za zdravila, korak, v katerem odločamo, po kakšni ceni bodo zdravila na voljo in kdo jih bo plačal.

Dostopnost novih inovativnih zdravil je heterogena tako med evropskimi državami kot znotraj držav samih (EFPIA, 2021a). Uvedba novega zdravila na trg se v različnih državah začne ob različnih časih zaradi razlik v nacionalnih postopkih oblikovanja in odobritev cen ter povračil za zdravila. Številni akterji v farmacevtski industriji so potrdili, da ima farmacevtska regulativa velik vpliv na dostopnost in zamude novih zdravil v posameznih evropskih državah. Pogajanja med farmacevtskimi podjetji in nacionalnimi organi so lahko dolgotrajna in napeta, farmacevtska podjetja pa ta pogajalski proces pogosto krivijo za zamude pri uvedbi novih zdravil na trg (Kyle, 2007). Uvedba novega zdravila pa je odvisna tudi od razlik v privlačnosti držav za farmacevtska podjetja, saj se evropski farmacevtski trgi razlikujejo v številnih razsežnostih, kar smo prikazali v poglavju 3.

V Sloveniji imamo zakonodajno reguliran trg zdravil. Regulativna ureditev slovenskega trga z zdravili je predstavljena v celotnem poglavju 2. Z različnimi vzvodi in ukrepi skušamo obvladovati in zmanjšati javne izdatke za zdravstveno varstvo in s tem za zdravila. Javni izdatki za zdravila se vztrajno večajo, saj na trg prihajajo draga inovativna zdravila, poraba

zdravil se povečuje, obenem pa je poraba javnih sredstev v javnem zdravstvu vedno bolj pod drobnogledom (Kos, 2015; ZZZS, 2021).

Skladno s priporočili EU in veljavno slovensko zakonodajo reguliramo cene zdravil, ki se financirajo iz javnih sredstev. Na področju oblikovanja reguliranih cen in določanja povračil za zdravila uporabljamo dva sistema referenčnih cen. Kot državno cenovno politiko uporabljamo sistem ERP oziroma sistem zunanje primerjave cen za določanje NDC zdravila na osnovi primerjalnih cen istega zdravila v izbranih referenčnih državah. Kot ukrep plačnika zdravil, torej ZZZS, pa uporabljamo tudi sistem notranje primerjave cen zdravil, za določanje NPV skupin zdravil, kot so medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil (Kos, 2015). Namen sistema ERP pri oblikovanju cen je zagotoviti primerljive cene zdravil in tako racionalizirati stroške za zdravila. Slovenija za oblikovanje cen oziroma določitev NDC zdravil referira tri države, Nemčijo, Avstrijo in Francijo. V teh treh referenčnih državah se nova zdravila relativno hitro uvajajo, hitreje kot pri nas, obenem pa nimajo najnižjih cen zdravil v evropskem prostoru. Posledično tudi v Sloveniji nimamo najnižjih cen zdravil, a so te lahko vseeno nižje od primerjalnih cen, saj so znižanja mogoča preko posebnega korekcijskega faktorja, ki skladno s podzakonskimi akti določa cene zdravil v Sloveniji na temelju cen zdravil v referenčnih državah. Tako ocenjujemo, da so zdravila na slovenskem trgu v srednjem cenovnem razredu (Rémuzat in drugi, 2015; Vogler, Zimmermann & Babar 2016; Kanavos & Vandoros, 2011). Cene zdravil bi sicer lahko znižali z izborom drugih referenčnih držav, ki imajo povprečno nižje cene zdravil (Marđetko & Kos, 2015), a bi s tem lahko povečali tveganje, da bi se proizvajalci odločili za zakasnitev ali celo ukinitve uvedbe novega zdravila na slovenski trg. Tako kot so potrdili tudi rezultati študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a), proizvajalci nova zdravila najprej uvedejo na trgih s povprečno visokimi cenami zdravil. S tem želijo obenem kar najhitreje maksimirati svoj dobiček, si povrniti stroške razvoja in trženja ter preprečiti prelivanje nizkih cen in paralelno trgovino po Evropi (Danzon, Wang & Wang, 2005; Kyle, 2007).

Sicer imamo v Sloveniji s premišljenim izborom referenčnih držav dosegljiv širok nabor že dostopnih primerjalnih zdravil. Nemčija in Francija, ki sta od tridesetkrat do štiridesetkrat večja trga, uvajata nova zdravila hitreje kot Slovenija (EFPIA, 2021a). Avstrija pa je sosednja država, trg srednje velikosti in sodi med države z najhitrejšim uvajanjem zdravil v Evropi (EFPIA, 2021a). Pri uporabi sistema ERP za oblikovanje cen zdravil je poleg izbora referenčnih držav pomembna tudi razpoložljivost informacij o cenah zdravil na izbranih trgih. V nekaterih državah se s sistemom ERP referenčne cene določajo šele, ko so na voljo cene zdravil v določenem minimalnem številu referenčnih držav. Če država v zakonodaji nima določenega minimalnega števila referenčnih držav, se oblikovanje primerjalne cene začne takoj, ko so podatki o ceni zdravila na voljo v vsaj eni referenčni državi (Vogler, Schneider & Lepuschütz, 2020). V slovenski zakonodaji imamo predpise, kako določamo vrednost PEC novega zdravila, če je primerjalno zdravilo prisotno v vseh treh, dveh ali samo eni referenčni državi. Če novo zdravilo ni na voljo v nobenih od treh držav, lahko za izračun

uporabimo ceno zdravila v drugi državi članici EU oziroma EGP. Skladno s Pravilnikom o cenah v primeru, da je Slovenija prva država uvedbe novega zdravila v evropskem prostoru, pa imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sam poda strokovno utemeljen predlog za NDC novega zdravila. Tako lahko predpostavljamo, da uporaba sistema ERP ne vpliva na zamude pri dostopnosti novih zdravil na slovenskem trgu z vidika učinkovitosti in hitrosti oblikovanja reguliranih cen zdravil, saj izbor referenčnih držav in zakonodajni predpisi dopuščajo možnost hitrega odziva pri oblikovanju NDC novih zdravil.

Lahko pa sistem ERP vpliva na zamude pri dostopnosti novih zdravil zaradi vpliva na višino cen zdravil na slovenskem trgu. S sistemom ERP dobimo regulirano ceno zdravila, ki je v povprečju nižja od cene dotičnega zdravila v referenčnih državah, kar Slovenijo uvršča med države s srednjimi cenami zdravil. Ravno visoka pričakovana cena novega zdravila v državi pa je eden glavnih motivatorjev proizvajalcev, da hitro uvedejo nova zdravila na trg (Danzon, Wang & Wang, 2005; Kyle, 2007). In slovenski trg ni med njimi. Zaradi sistema ERP je Slovenija vpeta v kompleksno mrežo evropskih držav, ki povečuje soodvisnost trgov in vpliva na prelivanje cen med državami. Če bi se znižale cene zdravil v Sloveniji, bi to vplivalo na poslovno politiko farmacevtskih podjetij na vseh 17 evropskih trgih, kjer cene zdravil oblikujejo s primerjavo cen zdravil na slovenskem trgu (Marđetko & Kos, 2015). Ta vpliv prelivanja srednjih ali nekaterih sorazmerno nizkih cen s slovenskega na ostale evropske trge je tudi možen razlog za zakasnitev ali ukinitvev uvedbe novih zdravil v Sloveniji. Eden od rešilnih vzvodov cenovne politike, da bi zagotovili hitro uvedbo novega zdravila oziroma zadržali dostopna zdravila na slovenskem trgu, je določitev IVDC ali izredne višje dovoljene cene zdravila. Pravilnik o cenah sicer določa stroga merila in elemente za oblikovanje IVDC zdravila. Glavni element vloge za odobritev IVDC zdravila je temeljita obrazložitev, zakaj NDC ne omogoča oskrbovanja trga z zdravilom, potrebni pa so tudi podatki o dejanskih stroških, ki bremenijo zdravilo in so temelj za zahtevo za določitev IVDC. Če je predlog za IVDC zdravila sprejet, je ta veljavna največ eno leto, ponovno pa se jo lahko določi na podlagi nove vloge. Tako je IVDC začasno varovalo za nemoteno oskrbo slovenskega trga z zdravilom.

Tudi uporaba sistema notranje primerjave cen zdravil lahko vpliva na tržno privlačnost slovenskega trga. Regulacija cen zdravil s sistemom notranje primerjave ob učinkoviti porabi in ponudbi zdravil lahko pozitivno vpliva na obvladovanje in zmanjševanje javnih izdatkov za zdravila (Kajdiž & Bojnec, 2010). To je tudi cilj plačnika ZZS, saj tako omejimo maksimalno ceno, do katere se povrnejo stroški za zdravila iz javnih virov. Določena NPV za skupino zdravil na podlagi sistema notranje primerjave cen je praviloma nižja od NDC posameznega zdravila v skupini, kar pomeni, da je za dotično zdravilo potrebno doplačilo. Posledično pa se zmanjša povpraševanje po dragih zdravilih. Pogosto so proizvajalci primorani znižati cene svojih zdravil do vrednosti NPV, da je doplačilo za zdravilo čim manjše oziroma ni potrebno, saj tako skušajo ohraniti svoj tržni delež. Samo razvrščanje zdravil v skupine medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtske skupine zdravil z NPV pa ne vpliva na prvo razvrstitev novega zdravila na listo oziroma na zamude pri

nacionalnem postopku zagotavljanja dostopnosti novih zdravil, saj smo z analizo prikazali, da je novo zdravilo najprej razvrščeno na pozitivno ali vmesno listo in tako že dostopno slovenskim pacientom. Kasneje pa lahko zdravilo postane zamenljivo z določeno NPV.

Za zagotavljanje dostopne cene zdravil za slovenske paciente lahko regulirano ceno zdravila znižamo z različnimi popusti, rabati in pogajanjmi med proizvajalci in plačniki ter tako dobimo dogovorjeno ceno zdravila. A tudi nizke dogovorjene cene lahko privedejo do prelivanja nizkih cen na trge drugih držav, kar zopet zmanjšuje tržno privlačnost trga. Da bi omejili ta problem, so dejanske dogovorjene cene nekaterih zdravil nerazkrite (Mardetko & Kos, 2015). Tako skušamo zagotoviti cenovno dostopna zdravila in zmanjšati javne izdatke na račun transparentnosti cen zdravil.

Visoka stopnja regulative farmacevtske dejavnosti in trga zdravil se kaže tudi preko ostalih ukrepov slovenske cenovne politike in politike povračil, s katerimi poskušamo obvladovati in zmanjšati javne izdatke za zdravila. Pogajanja za nižje cene inovativnih zdravil z različnimi vrstami dogovorov s proizvajalci zdravil, stroga pravila razvrščanja zdravil na listo, velik obseg prodaje generikov in pa omejevanje predpisovanja zdravil so v nasprotju z interesi farmacevtskih podjetij in lahko zavirajo odločitve za uvedbo zdravila na slovenski trg. Nižanje cen zdravil je sicer pozitivna posledica stroge regulative trga zdravil. Ti ukrepi pripomorejo k učinkovitejšemu obvladovanju javnih izdatkov za zdravila, s katerimi lahko prihranimo znatna sredstva, ne da bi s tem znižali kakovost in varnost zdravljenja z zdravili. Zaradi prihrankov pa lahko financiramo tudi inovativna in draga zdravila (Hanžič & Kos, 2015). Danes smo sicer priča dvema skrajnostma: na eni strani imamo zdravila z izredno visokimi cenami, na drugi pa zdravila z izredno nizkimi (Kemofarmacija, 2021). V vsakem primeru moramo biti previdni, da z dodatnim zmanjševanjem cen zdravil ne tvegamo zanesljivosti oskrbe trga, dodatno ne zmanjšamo tržne privlačnosti slovenskega trga in ne povzročimo rasti drugih stroškov v zdravstvenem sistemu. Tako je namen nadzora cen zdravil iskanje optimalnega ravnotežja med ohranjanjem dostopnosti pomembnih zdravil in racionalno porabo javnih sredstev za zdravila (Kajdiž & Bojnec, 2010).

Ne moremo pa spregledati velikosti oziroma v našem primeru majhnosti slovenskega trga z zdravili, ki je lahko omejitveni dejavnik za dostopnost novih zdravil. Večji trgi s predvidenim večjim številom obolelih so zanimivejši za farmacevtska podjetja, saj sta od tega odvisna prodaja zdravila in seveda dobiček (Verniers, Stremersch & Croux, 2011). S pregledom strokovne literature (Rémuzat in drugi, 2015; Vogler, Zimmermann & Babar, 2016; Kanavos & Vandoros, 2011) in rezultatov študije EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 (EFPIA, 2021a) smo potrdili, da nova zdravila najhitreje prihajajo na trge velikih držav s povprečno visokimi cenami zdravil. Slovenija je majhen trg, ki ne omogoča bistvenega zniževanja cen zdravil na račun velikih količin. S tega stališča težko konkuriramo večjim evropskim državam. Hkrati lahko nenehni pritiski za znižanje cen zdravil in majhnost slovenskega trga, kjer so posledično tudi potenciali zaslužka pomembno manjši, stroški vstopa proizvajalcev zdravil na trg pa ne nujno bistveno nižji, zakasnijo uvedbo novega zdravila na slovenski trg. Tudi po uvedbi zdravila na trg je ob morebitnem znižanju cen na

majhnem trgu za proizvajalce ekonomsko racionalnejše, da svoja zdravila umaknejo s trga. To pa posledično zmanjšuje nabor zdravil in konkurenčnost, s tem pa ustvarja pogoje za ponovno zviševanje cen dostopnih zdravil zaradi monopolov, motenj v redni preskrbi, interventnega iskanja nadomestnih zdravil in pošiljanja pacientov v tuje lekarne (Hanžič & Kos, 2015).

Za namen magistrskega dela smo ovrednotili nova zdravila, ki so prejela pozitivno mnenje s strani CHMP med letoma 2011 in 2020 ter bila registrirana po centraliziranem postopku. V poglavju 5.1.1 smo ugotovili, da je bilo v Sloveniji dostopnih 38 % vseh novih zdravil. Izmed teh je največ inovativnih novih zdravil (71 %), ostalo so zdravila z že znanimi zdravilnimi učinkovinami oziroma generiki. Takšno razmerje med dostopnimi inovativnimi zdravili in generiki je posledica zahtev za uporabo centraliziranega postopka registracije novih zdravil, ki narekujejo, da je večina inovativnih novih zdravil registrirana po centraliziranem postopku, saj s tem omogočimo vseevropski dostop do inovativnih alternativ zdravljenja (EMA, 2016). Največ (45 %) dostopnih novih zdravil spada v ATC skupino L, med zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunski sistem. To sovpada z naraščajočo incidenco rakavih bolezni, tako doma kot po svetu, z intenzivnim razvojem in registracijo novih onkoloških zdravil (EFPIA, 2021d). Skoraj vsa dostopna nova zdravila imajo določeno omejitev predpisovanja, s katero se omejita uporaba in strošek za ta zdravila. Srednji čas od pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom do možnosti njegove uporabe v breme zdravstvenega zavarovanja v Sloveniji znaša pri analiziranih dostopnih novih zdravilih 506 dni ali 1,4 leta.

Prva dostopna nova zdravila, ki so prišla na slovenski trg, so imela srednjo zamudo pri dostopnosti 115 dni. Razlog za hitro uvedbo teh novih zdravil na slovenski trg je skupek hitrih odločitev proizvajalca za uvedbo zdravila na trg in s tem sprožitev nacionalnega postopka ter hiter prehod zdravila skozi nacionalni postopek oblikovanja cene in povračila za zdravilo, kar zagotavlja njegovo dostopnost slovenskim pacientom. Prva dostopna nova zdravila na slovenskem trgu so pretežno namenjena zdravljenju infekcijskih bolezni, okužb z virusom hepatitisa C in virusom HIV. Pri teh zdravilih sta obe pogajalski strani, tako proizvajalci kot zdravstveni organi, pod političnim pritiskom, da čimprej zagotovijo njihovo dostopnost. Kar nekaj prvih dostopnih novih zdravil je namenjenih zdravljenju pljučnih bolezni in rakavih obolenj, pri katerih je potreba po novih zdravilih velika. Šest izmed desetih prvih dostopnih novih zdravil je generikov, se pravi generičnih ali biološko podobnih zdravil, ki imajo referenčno zdravilo, ki je že bilo registrirano.

Srednja zamuda pri dostopnosti generikov znaša 425 dni ali 1,2 leta. Uvedba generikov na slovenski trg je ena od potez zdravstvenih organov za obvladovanje in zniževanje javnih izdatkov za zdravstveno varstvo (ZZZS, 2021). Za generike je značilno, da so z vidika varnosti, kakovosti in učinkovitosti enaki oziroma primerljivi z inovativnimi originatorskimi zdravili, razlikujejo pa se v ceni. Generična zdravila so lahko cenejša od originatorskih zdravil tudi do 80 %, cena podobnih bioloških zdravil pa je običajno nižja za 20 do 30 % (Zajc, 2015). Analiza na podlagi minimizacije stroškov, ki vključuje dve ali več vrst

alternativnih zdravljenj, za katere se predpostavlja, da imajo primerljive učinke glede kliničnih izidov, pri čemer strošek predstavlja edino razliko med alternativami (Džajkowska & Mrhar, brez datuma), lahko kaže v prid generikom in tako vpliva na hitrejši postopek pogajanj glede dejanske cene in višine kritja stroškov za zdravilo. Hitra uvedba generikov na trg pa je lahko tudi v interesu proizvajalcev generikov, saj spodbuja konkurenčnost trga generikov. Konkurenca je tako med originatorji in generiki kot med različnimi proizvajalci generikov. Generiki ne uživajo patentne zaščite, ki inovativnih zdravilom zagotavlja obdobje ekskluzivnosti, v katerem si lahko povrnejo stroške raziskav in razvoja. Čeprav so stroški razvoja generikov nižji, si morajo ti vseeno zagotoviti svoj delež prodaje. In prej ko je nov generik dostopen na trgu, prej lahko prevzame del pacientov oziroma uporabnikov, ki so predhodno prejeli inovativno zdravilo, ki mu je potekla patenta zaščita. Proizvajalci generikov, ki pridejo prvi na trg, lahko izpogajajo višje cene, ki pa se nato postopoma znižujejo zaradi višje stopnje konkurence in sistema notranjih referenčnih cen (Kajdiž & Bojnec, 2013). Razlike v zamudi pri dostopnosti generičnih zdravil podjetja Krka d. d., slovenskega generičnega farmacevtskega podjetja, in drugih tujih generičnih podjetij nakazuje na izrazit pomen domačega trga za zagotavljanje hitre dostopnosti novega zdravila. Razlogi za hitro uvedbo domačih generičnih zdravil so lahko boljše poznavanje in razumevanje nacionalne farmacevtske regulative, boljše poznanstva z nacionalnimi zdravstvenimi organi ali pa gre za spodbudno državno politiko domačemu gospodarstvu (Kyle, 2006).

Večinski delež dostopnih novih zdravil v Sloveniji, z letom registracije med 2011 in 2020, predstavljajo inovativna nova zdravila. Uvedba inovativnih zdravil na slovenski trg traja dlje kot uvedba generikov, saj srednja zamuda pri dostopnosti znaša 493 dni ali 1,3 leta. Na zamudo pri dostopnosti inovativnih zdravil vplivajo odločitve proizvajalcev, da zakasnjijo uvedbo novega zdravila na slovenski trg, lahko zaradi preizkušene cene zdravila ali premajhne pričakovane prodaje. So pa inovativna zdravila tudi izziv za zdravstvene regulatorne organe, zaradi česar pride do dolgotrajnejšega nacionalnega postopka določanja cene in povračila novega zdravila. Omenili smo že, da čeprav se NDC zdravila določa na podlagi cen dotičnega zdravila v referenčnih državah, v zakonodaji ni omejitev, ki bi vplivale na zamude pri oblikovanju cene, če zdravila še ni na voljo v vseh treh referenčnih državah. Cenovna fleksibilnost inovativnih zdravil pa je zaradi fiksnih stroškov naložb v razvojno raziskovalno dejavnost ter premije za tveganje in inovativnost občutno nižja (Kajdiž & Bojnec, 2010). Ta zdravila predstavljajo tudi velik strošek za državo, zato so pogajanja o cenah in različni dogovori med proizvajalci in ZZSZ potrebni za doseg cenovno dostopnih zdravil, a lahko istočasno zakasnjijo regulativni postopek zagotavljanja dostopnosti.

Zamudni so lahko tudi postopki ocenjevanja novega zdravila. Inovativno zdravilo predstavlja novo ali celo prvo možnost zdravljenja neke bolezni. Zato je vrednotenje meril, kot so dodane terapevtske koristi novega zdravila in farmakoekonomske analize, zelo zahtevno in zamudno. Med inovativnimi zdravili je tudi nekaj zdravil sirot za zdravljenje redkih bolezni. Zaradi specifičnosti teh zdravil so njihove cene zelo visoke. Četudi potrebe

po zdravilih sirote niso številčno velike, so pa še kako nujne. Toda zagotavljanje dostopnosti zdravil sirot slovenskim pacientom je zamudno. Za vrednotenje zdravil sirot pogosto primanjkuje podatkov in dokazov o učinkovitosti teh zdravil, saj so klinične študije omejene zaradi majhnega števila pacientov, kar lahko vpliva na zamude pri postopkih oblikovanja cen in določanje povračila za zdravilo. Nekateri nacionalni regulativni sistemi dopuščajo večjo prožnost, da za zdravilo siroto na primer ni treba dokazovati stroškovne učinkovitosti (Simoens, 2016). Skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo, v slovenskem postopku razvrščanja zdravila sirote ocenjujejo na podlagi enakih meril kot ostala zdravila. Zdravila sirote so pogosto stroškovno neučinkovita, saj je prirastek stroškov veliko večji, kot je prirastek učinkovitosti. Vseeno mnoge države krijejo stroške zdravil sirot iz javnih sredstev, saj lahko druga merila vrednotenja odtehtajo merilo stroškovne učinkovitosti (Simoens, 2016). Za zdravila sirote ni predvidena velika prodaja, saj so to zdravila za redke, a življenjsko nevarne bolezni. Pri teh zdravilih so lahko pogajanja o ceni zamudna, saj potekajo dogovori o razmerju cene in obsega prodaje, o povračilu prekoračenih stroškov in o delitvi tveganja. Proizvajalci si morajo kljub majhni prodaji zagotoviti kritje stroškov razvoja in raziskav, zdravstveni organi pa morajo pretehtati potrebe slovenskih pacientov in delež javnih sredstev, ki jih lahko namenijo za zdravila sirote.

Izkazalo se je, da je zagotavljanje dostopnosti novih zdravil za uporabo v bolnišnici in ambulanti počasnejše kot pri novih zdravilih na recept, kar smo prikazali v poglavju 5.2.4. Draga bolnišnična in ampulirana zdravila so pretežno inovativna nova zdravila. Preko lekarn zdravila na recept predstavljajo približno 70 % vrednosti zdravil in skoraj 90 % količine vseh zdravil. Tako pa je v bolnišnicah vrednostni delež zdravil trga 30 %, količinski pa le 10 % (Kemofarmacija, 2021). To nakazuje, da je v bolnišnicah znatno večji delež dragih zdravil, zato so cenovna pogajanja zahtevna. Hkrati pa lahko predvidevamo, da so časovne vrzeli pogostejše in daljše, saj je potrebnih več preverjanj.

V poglavju 5.2.2 smo pri dostopnih novih zdravilih z največjo zamudo le-to ovrednotili na več kot 5 let. Pri teh zdravilih je lahko zamuda pri dostopnosti posledica odločitve proizvajalca zdravila, ki na slovenskem trgu ne vidi priložnosti za uspešno prodajo. V tem primeru je datum veljavnosti NDC zdravila v Sloveniji objavljen nekaj let po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Lahko pa je zamuda pri dostopnosti teh zdravil posledica dolgotrajnega razvrščanja zdravila na listo, lahko zaradi visokih cen in potrebnih pogajanj, lahko zaradi specifičnosti zdravila in posledičnega zahtevnega vrednotenja. Pri velikih zamudah gredo pogajanja navadno v dve smeri, proizvajalec je lahko pripravljen znižati ceno zdravila, saj je z dotedanjo prodajo uspel ustvariti dobiček in se zaveda konkurence generikov, ki prihajajo. Lahko pa proizvajalec vseeno vztraja pri višji ceni zdravila, da bi nadomestil izgubljeni čas, ko je bilo zdravilo pod patentno zaščito, a nedostopno na trgu (Verniers, Stremersch & Croux, 2011).

Priložnosti za optimizacijo zakonodajnih rokov za zmanjšanje zamud pri dostopnosti novih zdravil obstajajo. Že najkrajši korak na poti novega zdravila do pacienta lahko predstavljajo pomembne priložnosti za izboljšano dostopnost novih zdravil v Evropi. En korak je zadnja

faza izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, upravni postopek med končnim mnenjem s strani CHMP in končno odločitvijo Evropske komisije. Uradni rok za podajo odločitve Evropske komisije je 67 dni, a smo z analizo novih zdravil ugotovili, da je časovni zamik registracije precej spremenljiv. Ravno med pandemijo koronavirusa, ko so bila nekatera cepiva za preprečevanje koronavirusne bolezni registrirana še v istem dnevu, kot so prejela pozitivno mnenje, se je izkazalo, da je mogoče znatno skrajšati postopek končne registracije novega zdravila po centraliziranem postopku. EFPIA (2021c) predlaga strateške rešitve, kot je izvajanje faze odločanja vzporedno s fazo jezikovnega pregleda, saj morajo biti dokumenti o novem zdravilu dostopni v vseh evropskih jezikih; povečanje uporabe digitalnih orodij in zagotovitev priložnosti za skrajšanje postopka v primerih, ko države članice ne predvidevajo ugovorov glede izdaje dovoljenja za promet z novim zdravilom. Poleg tega je treba razmisliti o povečanju stopnje digitalizacije in povečanju števila človeških virov, da bi zmanjšali pritisk delovne obremenitve, ki je povezan z današnjim procesom in lahko dodatno skrajša časovne okvire. Ocenjuje se, da bi lahko uspešno izvedeni ukrepi za optimizacijo registracijskega časovnega okvirja skrajšali postopek zagotavljanja dostopnosti novih zdravil za 37 dni (EFPIA, 2021c).

Nadaljnjo optimizacijo procesa zagotavljanja dostopnosti novih zdravil v Evropi bi lahko dosegli tudi s hitrim začetkom nacionalnih postopkov vrednotenja zdravstvenih tehnologij oziroma vrednotenja novih zdravil neposredno po prejetju pozitivnega mnenja s strani CHMP za novo zdravilo (EFPIA, 2021c). To je izvedljivo, saj so bile v zadnjih desetih letih odločitve Evropske komisije o registraciji novih zdravil popolnoma v skladu s podanim mnenji CHMP. Po našem mnenju bi bila ta rešitev zelo uspešna, saj so lahko postopki vrednotenja novih inovativnih terapij dolgotrajni, zato bi jih bilo smiselno začeti prej. Tako bi lahko hitreje zagotovili podlago za pogajanja o ceni in kritju stroškov za zdravila ter tako celostno skrajšali nacionalne administrativne postopke za zagotavljanje dostopnosti novih zdravil, ki so sicer zamudni, zaradi česar tudi odvrčajo proizvajalce od uvedbe novih zdravil na določene trge. Začetek postopka vrednotenja zdravstvenih tehnologij bi bil zato pragmatičen način za zmanjšanje zamude pri dostopnosti novih zdravil za več kot 60 dni (EFPIA, 2021c). Drugi možni ukrepi za poenotenje dostopa evropskih pacientov do novih zdravil so uskladitev rokov za oddajo dokumentacije v nacionalnem postopku vrednotenja zdravstvenih tehnologij, saj lahko sistem ERP v nekaterih državah vpliva na pozni začetek prijave in oddaje vloge. Lahko skrajšamo roke za določitev povračila stroškov za zdravilo, za kar so potrebni zgodnji dialogi, princip obzorja novih zdravil in zgodnje sodelovanje plačnikov in proizvajalcev že pred izdajo dovoljenja za promet. Zgodnje priprave na uvedbo novega zdravila omogočajo tudi optimalno pripravo za hitrejšo uskladitev v naslednjih fazah glede meril razvrščanja in potrebnih dokazov o dodani vrednosti novega zdravila. Tudi glede slednjih meril so velika razhajanja med evropskimi državami, saj so zahteve po dokazih različne, veliko je nejasnosti glede nacionalnih zahtev, zato so pogoste vrzeli v dokazih, kar povzroča zamude pri dostopnosti in zahteva uskladitev dokaznih zahtev. Tudi po končanem nacionalnem regulativnem postopku, ki rezultira v določeni ceni in določeni stopnji kritja stroškov za novo zdravilo, pa sama uporaba dostopnega novega zdravila še ni popolnoma

zagotovljena. To se kaže kot neredno posodabljanje kliničnih smernic, nezadostni proračun za implementacijo odločitev in neoptimalna infrastruktura zdravstvenega varstva. Zato so potrebne izboljšave zdravstvene infrastrukture za lažje sprejetje novosti v prakso (Vintura, 2020).

V Sloveniji sicer poznamo mehanizme, ki omogočajo alternativni dostop do zdravil, ki v danem trenutku niso dostopna na slovenskem trgu in so predstavljeni v poglavju 6. Lahko so ta nedostopna zaradi motenj v preskrbi trga ali zamude pri uvedbi, ki je lahko na strani proizvajalca zdravila ali na strani nacionalnega zdravstvenega organa. Nekaterih značilnosti države ne moremo spreminjati, da bi bila ta privlačnejša za hitro uvedbo novih zdravil, lahko pa vplivamo na optimizacijo nacionalnega procesa odločanja o dostopnosti zdravil. Slovenski predpisi dopuščajo hitro določanje NDC novega zdravila. Tudi stroga merila za razvrščanje zdravil na listo so primerna, saj Slovenija ni v položaju, da bi lahko popolnoma vsa zdravila financirala iz javnih sredstev. Lahko pa smo boljše pripravljene na prihod dragih inovativnih zdravil na slovenski trg. Vpeljava sistematičnega izvajanja vrednotenja zdravstvenih tehnologij in izvajanje principa obzorja novih zdravil lahko rezultira v hitrejšem odzivu odločevalcev o dostopnosti zdravila, poenostavi in pospeši upravni postopek vrednotenja novih zdravil ter zagotovi podlago za nadaljnja pogajanja o ceni in kritju stroškov za nova zdravila (EFPIA, 2021c; Vintura, 2020). Hkrati pa se zavedamo, da je odločitev o tem, kdaj novo zdravilo pride na trg, v veliki meri odvisna od proizvajalca novega zdravila.

V magistrskem delu smo preučevali dostopnost novih zdravil v Sloveniji, ki so prejela pozitivno mnenje s strani CHMP med letoma 2011 in 2020 in bila kasneje tudi registrirana za uporabo v evropskem prostoru. Naša analiza je pokazala, da se dostopnost novih zdravil v Sloveniji ne izboljšuje. Imamo dostopnih manj kot polovico novih zdravil registriranih po centraliziranem postopku in na ta čakamo v povprečju več kot eno leto. Pri tem pa obstajajo tudi velike razlike v dostopnosti različnih novih zdravil. Potrebna je optimizacija celotnega procesa za zagotovitev dostopnosti zdravil in s tem dano možnost pričetka uporabe zdravila. Vprašanja, ki naslavljajo to problematiko so zelo relevantna, tako za Slovenijo kot za celotni evropski prostor.

LITERATURA IN VIRI

1. Albrecht, B., Alfano, S., Keane, H. & Yang, G. (2020, september). McKinsey & Company. *Delivering innovation: 2020 oncology market outlook*. Pridobljeno 11. oktobra 2021 iz <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/delivering-innovation-2020-oncology-market-outlook>
2. Aguiar, E. & Ernest, K. (2020a). *Savings from parallel imports in Europe*. Bruselj: Affordable Medicines Europe.
3. Aguiar, E. & Ernest, K. (2020b). *Trade flows of parallel imported medicines*. Bruselj: Affordable Medicines Europe.

4. Altasciences. (2018). *Hybrid Medicines and 505(b)(2) NDA Approval Pathways*. Pridobljeno 10. decembra 2021 iz https://www.altasciences.com/sites/default/files/2019-03/The%20Altascientist_issue6_505B2_201812.pdf
5. Altug, M. S. & Sahin, O. (2018). Impact of Parallel Imports on Pricing and Product Launch Decisions in Pharmaceutical Industry. *Production and Operations Management*, 28(2), 258–275.
6. Barham, L. (2021). *2021 market access prospects for Germany*. Pridobljeno 5. novembra 2021 iz <https://pharmaphorum.com/views-analysis-market-access/2021-market-access-prospects-for-germany/>
7. Brekke, K. R., Königbauer, I. & Straume, O. R. (2007). Reference pricing of pharmaceuticals. *Journal of health economics*, 26(3), 613–642.
8. Brekke, K. R., Holmås, T. H. & Straume, O. R. (2008). *Are pharmaceuticals inexpensive in Norway? A comparison of prices of prescription pharmaceuticals between Norway and nine west European countries*. Bergen: Institute for Research in Economics and Business Administration.
9. Busse, R. & Blümel, M. (2014). Germany: Health system review. *Health systems in transition*, 16(2), 1–xxi.
10. Cameron, D., Ubels, J. & Norström, F. (2018). On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Global health action*, 11(1), 1447828.
11. CBZ. (brez datuma). *Centralna baza zdravil*. Pridobljeno 4. septembra 2021 iz [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
12. Chakraborty, K. (2019). A New Drug Approval Process in Europe: A Review. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, 7(3), 21–29.
13. Clarke, P. M. & Avery, A. B. (2014). Evaluating the costs and benefits of using combination therapies. *The Medical Journal of Australia*, 200(9), 518–520.
14. Conférence bleue. (2015). *Pricing and Reimbursement Questions – United Kingdom*. Združeno kraljestvo: Conférence Bleue.
15. Costa-Font, J., McGuire, A. & Varol, N. (2015). Regulation effects on the adoption of new medicines. *Empirical Economics*, 49(3), 1101–1121.
16. Credevo. (2021, november). *Marketing Authorization Procedure For Pharmaceuticals In Europe*. Pridobljeno 16. avgusta 2021 iz <https://credevo.com/articles/2019/11/30/marketing-authorization-procedure-for-pharmaceuticals-in-europe/>
17. Danzon, P. M. & Furukawa, M. F. (2003). Prices and availability of pharmaceuticals: Evidence from nine countries. *Health Affairs*, 22(6), 521–536.
18. Danzon, P. M., Wang, Y. R. & Wang, L. (2005). The impact of price regulation on the launch delay of new drugs? Evidence from twenty-five major markets in the 1990s. *Health Economics*, 14(3), 269–292.
19. Danzon, P. M. & Epstein, A. J. (2012). Effects of regulation on drug launch and pricing in interdependent markets. *Advances in health economics and health services research*, 23, 35–71.
20. Detiček, A. (2020). *Kakšen je dostop do inovativnih zdravil v Sloveniji?* Pridobljeno 3. novembra 2021 iz <https://www.alternator.science/sl/daljse/kaksen-je-dostop-do-inovativnih-zdravil-v-sloveniji/>

21. Downing, N. S., Zhang, A. D. & Ross, J. S. (2017). Regulatory review of new therapeutic agents—FDA versus EMA, 2011–2015. *New England Journal of Medicine*, 376(14), 1386–1387.
22. Drobnič, S. (2021). *Letno poročilo za leto 2020*. Trbovlje: Zavod: Zasavske lekarne Trbovlje.
23. Drug Discovery and Development. (2021). *Pharma 50: The 50 largest pharmaceutical companies in the world*. Pridobljeno 2. novembra 2021 iz <https://www.drugdiscoverytrends.com/pharma-50-the-50-largest-pharmaceutical-companies-in-the-world/>
24. Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'Brien, B. & Stoddart, G. (2005). *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes* (3. izd.). Združeno kraljestvo: Oxford University Press.
25. Dukes, M. N. G., Haaijer-Ruskamp, F. M., de Jonckheere, C. P. & Rietveld, A. H. (2003). *Drugs and money. Prices, affordability and cost containment*. Amsterdam: IOS Press.
26. Džajkavska, B. & Mrhar, A. (brez datuma). *Vloga in pomen farmakoekonomike pri optimizaciji učinkovitosti zdravljenja z zdravili*. Pridobljeno 10. oktobra 2021 iz https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Terapijski_izidi_zdravil/Dzajkovska_Farmakoekonomika.pdf
27. Ekelund, M. & Persson, B. (2003). Pharmaceutical pricing in a regulated market. *The Review of Economics and Statistics*, 85(2), 298–306.
28. EMA. (2010). *Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union*. Pridobljeno 2. septembra 2021 iz https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en-0.pdf
29. EMA. (2016). *Evropski regulativni sistem za zdravila. Usklajen pristop k regulaciji zdravil po vsej Evropski uniji*. London: European Medicines Agency.
30. EMA. (2020). *From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA*. Amsterdam: European Medicines Agency.
31. EMA. (brez datuma a). *Authorisation of medicines*. Pridobljeno 27. februarja 2021 iz <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
32. EMA. (brez datuma b). *Evropska agencija za zdravila (EMA)*. Pridobljeno 16. avgusta 2021 iz https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_sl
33. EMA. (brez datuma c). *Centralised procedure at the European Medicines Agency*. Pridobljeno 20. avgusta 2021 iz https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf
34. EMA. (brez datuma d). *Annual reports and work programmes*. Pridobljeno 18. avgusta 2021 iz <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>
35. EMA. (brez datuma e). *Medicines*. Pridobljeno 18. avgusta 2021 iz <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>
36. EMA. (brez datuma f). *HIV and AIDS*. Pridobljeno 2. septembra 2021 iz <https://www.ema.europa.eu/en/news-events/therapeutic-areas-latest-updates/hiv-aids>
37. EFPIA. (2020). *EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey*. ZDA: IQVIA.
38. EFPIA. (2021a). *EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey*. ZDA: IQVIA.
39. EFPIA. (2021b). *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2021*. Bruselj: The European Federation of Pharmaceutical Industries and Association.

40. EFPIA. (2021c, november). *A once-in-a-generation opportunity to optimise regulatory timelines to improve time to patient access*. Pridobljeno 12. decembra iz <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/a-once-in-a-generation-opportunity-to-optimise-regulatory-timelines-to-improve-time-to-patient-access/?fbclid=IwAR1YeX3bUpdvNszkzt2r2WFog9uRmtGtjSAWeCsUrDmfelRc5PrAV6KycvM>
41. EFPIA. (2021d, februar). *EFPIA Pipeline Review 2021 Update*. Pridobljeno 24. oktobra 2021 iz https://www.efpia.eu/media/602564/iqvia_efpia_pipeline-review_final.pdf
42. EFPIA. (brez datuma a). *Board & Working Parties*. Pridobljeno 27. februarja 2021 iz <https://www.efpia.eu/about-us/who-we-are/>
43. EFPIA. (brez datuma b). *Development of medicines*. Pridobljeno 24. oktobra 2021 iz <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/>
44. EPO. (brez datuma). *European Patent Office*. Pridobljeno 14. novembra 2021 iz <https://www.epo.org/index.html>
45. Eurostat. (2021a). *Population on 1 January*. Pridobljeno 10. novembra 2021 iz <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00001/default/table?lang=en>
46. Eurostat. (2021b). *Causes of death statistics*. Pridobljeno 15. novembra 2021 iz https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
47. Eurostat. (2021c). *Real GDP per capita*. Pridobljeno 9. novembra 2021 iz https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en
48. Evropska komisija. (2019). *Chapter 1 Marketing Authorisation*. Pridobljeno 27. februarja 2021 iz https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf
49. Fens, T., van Puijenbroek, E. & Postma, M. (2021). Efficacy, Safety, and Economics of Innovative Medicines: The Role of Multi-Criteria Decision Analysis and Managed Entry Agreements in Practice and Policy. *Frontiers in Medical Technology*, 1–8.
50. Finkelstein, A. (2004). Static and Dynamic Effects of Health Policy: Evidence from the Vaccine Industry. *Quarterly Journal of Economics*, 119(2), 527–564.
51. Ganslandt, M. & Maskus, K. E. (2004). Parallel imports and the pricing of pharmaceutical products: evidence from the European Union. *Journal of Health Economics*, 23, 1035–1057.
52. Genetic Alliance UK. (2019, februar). *Update on the pprs: what's changed (besides the name)?* Pridobljeno 10. novembra 2021 iz <https://geneticalliance.org.uk/gauk-news/news/update-on-the-pprs-whats-changed-besides-the-name/>
53. Grabowski, H. G. & Kyle, M. K. (2007). Generic competition and market exclusivity periods in pharmaceuticals. *Managerial and Decision Economics*, 28(4–5), 491–502.
54. Gregson, N., Sparrowhawk, K., Mauskopf, J. & Paul, J. (2005). Pricing medicines: Theory and practice, challenges and opportunities. *Nature Reviews*, 4, 121–130.
55. Hanžič, S. & Kos, S. (2015). Kaj vse določa ceno zdravil. *Delo*. Pridobljeno 14. decembra 2021 iz <https://old.delo.si/novice/slovenija/kaj-vse-doloca-ceno-zdravil.html>
56. Haubenreisser, S. & Harvey-Allchurch, M. (2015). The European Medicines Agency and the Regulation of Medicines in the European Union. V *Food and Drug Regulation in an Era of Globalized Markets* (str. 25-36). ZDA: Academic Press.
57. Heuer, A., Mejer, M. & Neuhaus, J. (2007). The national regulation of pharmaceutical markets and the timing of new drug launches in Europe. *No 437, Kiel Advanced Studies Working Papers*. Kiel: Kiel Institute for the World Economy.

58. Hofstede, G. (2001). *Culture's consequences: Comparing values, behaviors, institutions, and organizations across nations* (2. izd.). Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
59. Hofstede insights. (brez datuma). *Compare countries*. Pridobljeno 29. oktobra 2021 iz <https://www.hofstede-insights.com/product/compare-countries/>
60. Hostnik, M. (2010, marec). Cene umikajo zdravila iz Slovenije, starši z belimi recepti jih kupujejo v tujini. *Dnevnik*. Pridobljeno 6. novembra 2021 iz <https://www.dnevnik.si/1042346330>
61. Inside EU Life Sciences. (2015, junij). *General Court Confirms Market Exclusivity Rights in CTRS Case*. Pridobljeno 1. oktobra 2021 iz <https://www.insideeulifesciences.com/2015/06/12/general-court-confirms-market-exclusivity-rights-in-ctrs-case/>
62. IUS-INFO. (2019, november). *Regulacija cen zdravil v Sloveniji odvisna od plačnika*. Pridobljeno 12. septembra 2021 iz <https://www.iusinfo.si/medijsko-sredisce/v-srediscu/253003>
63. Ivanovic, J., Capone, G., Raffaelli, L., Pantò, V. & Marangi, M. (2021). Horizon Scanning for pharmaceuticals and effective health care programming: 2 years' experience at the Italian Medicines Agency. *Drug Discovery Today*, 26(2), 569–576.
64. JAZMP. (brez datuma a). *Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom*. Pridobljeno 15. avgusta 2021 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/>
65. JAZMP. (brez datuma b). *ATC(hum) klasifikacija*. Pridobljeno 13. septembra 2021 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atc-hum-klasifikacija/>
66. JAZMP. (2019). *Zakonodaja o zdravilih in dostopnost zdravil za redke bolezni*. Pridobljeno 14. decembra 2021 iz https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Razno/Zakonodaja_o_zdravilih_in_dostopnost_zdravil_za_redke_bolezni_-_izjava_za_javnost.pdf
67. JAZMP. (2022, 25. februar). *Letno poročilo JAZMP 2020*. Ljubljana: Javna agencija republike slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.
68. Kajdiž, R. & Bojnec, Š. (2010). Učinki sistema referenčnih cen na oblikovanje cen zdravil. *Management*, 5(1), 53–67.
69. Kajdiž, R. & Bojnec, Š. (2013). Gibanje cen prve ravni anatomsko-terapevtsko-kemične klasifikacije reguliranih zdravil. *Zdravniški vestnik*, 82(9), 564–572.
70. Kanavos, P. & Vandoros, S. (2010). Competition in prescription drug markets: is parallel trade the answer? *Managerial and Decision Economics*, 31, 325–338.
71. Kanavos, P. & Vandoros, S. (2011). Determinants of branded prescription medicine prices in OECD countries. *Health Economics, Policy and Law*, 6(3), 337–367.
72. Kanavos, P., Vandoros, S., Irwin, R., Nicod, E., Casson, M., Medical Technology Research Group – LSE Health & London School of Economics and Political Science (2011). *Razlike v stroških in dostopu do farmacevtskih izdelkov v EU*. Bruselj: Evropski parlament.
73. Kemofarmacija. (2021). *Struktura trga zdravil na recept glede na ceno zdravila*. Pridobljeno 10. septembra 2021 iz https://www.kemofarmacija.si/wps/wcm/connect/92b77025-85fb-41e6-b711-8e19298c2bbf/2021-03-22_Struktura_farmacevtskega_trga_zdravil_glede_na_ceno_zdravila.pdf?MOD=AJPERES&CVID=nxpJ92z&CVID=nxpJ92z

74. Kos, M. (2015). Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farmacevtski vestnik*, 66(3), 239–244.
75. Kyle, M. K. (2006). The Role of Firm Characteristics in Pharmaceutical Product Launches. *The RAND Journal of Economics*, 37(3), 602–618.
76. Kyle, M. K. (2007). Pharmaceutical Price Controls and Entry Strategies. *Review of Economics and Statistics*, 89(1), 88–99.
77. Kyle, M. K. (2011). Strategic responses to parallel trade. *The BE Journal of Economic Analysis & Policy* 11, 1–32.
78. Leopold, C., Mantel-Teeuwisse, A. K., Seyfang, L., Vogler, S., de Joncheere, K., Laing, R. O. & Leufkens, H. (2012). Impact of external price referencing on medicine prices - a price comparison among 14 European countries. *Southern med review*, 5(2), 34–41.
79. Lepage-Nefkens, I., Douwm K., Mantjes, G., de Graaf, G., Leroy, R. & Cleemput, I. (2017). *Horizon scanning for pharmaceuticals: proposal for the beneluxa collaboration*. Health Services Research. Bruselj: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
80. Lu, Z. J. & Comanor, W. S. (1998). Strategic pricing of new pharmaceuticals. *The Review of Economics and Statistics*, 80(1), 108–118.
81. Marđetko, N. & Kos, M. (2015). Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. *Farmacevtski vestnik*, 66(3), 231–238.
82. Moll, N. (2019, 8. april). *How long should you WAIT for a new medicine? Europe's post code lottery*. Pridobljeno 28. februarja 2021 iz <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/how-long-should-you-wait-for-a-new-medicine-europe-s-post-code-lottery/>
83. Moran, A. E. (brez datuma). *Are initial fixed-dose combination antihypertensive medications costeffective?* Pridobljeno 2. oktobra 2021 iz https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=51164-day-2-2-fdc-medications-cost-effective-moran-pan2019&category_slug=hearts-technical-meeting-protocols-panama-nov-2019&Itemid=270&lang=en
84. NIJZ. (2019). *Prikaz porabe bolnišničnih zdravil v Sloveniji*. Pridobljeno 11. decembra 2021 iz <https://www.nijz.si/sl/izid-publikacije-prikaz-porabe-bolnisnicnih-zdravil-v-sloveniji>
85. Nimdet, K., Chaiyakunapruk, N., Vichansavakul, K. & Ngorsuraches, S. (2015). A systematic review of studies eliciting willingness-to-pay per quality-adjusted life year: does it justify CE threshold? *PloS one*, 10(4), e0122760.
86. NKT-Z. (brez datuma a). *Nakup zdravila in živila za posebne zdravstvene namene v drugi državi EU*. Pridobljeno 6. novembra 2021 iz http://www.nktz.si/wps/portal/nktz/home/abroad/medicinal-products!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8zivTxNDTy8gg18LQz8DA0CA1x8TX293Y0MPA31g4tz9AuyHRUBRSwZfw!!/
87. NKT-Z. (brez datuma b). *Načrtovano zdravljenje v tujini zaradi izčrpanih možnosti zdravljenja v Sloveniji*. Pridobljeno 6. novembra 2021 iz http://www.nktz.si/wps/portal/nktz/home/abroad/planned!/ut/p/z1/TY5LD8FAFIV_TZdyb2k8liRaryBIMZvmYILDuFOduY1fr2XT5fnOl5MDAg4gmAqVklOGSVf5KLPJ4I-nUWeF0_4gRBxiPNmF60EbRz5srYYZiKaEy001RXOMF-MAo15Qr6jb8ymGIM6GnSwdHPjuWp_Eag_f8vSj7DxMjeKUTrmhi4eZJmZ5cbkk96jqP5flIV7WNbjJ6rdWsdWmkKwIsnu0_wKt3tp_/
88. OECD. (2021). Health expenditure in relation to GDP. V *Health at a Glance 2021: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing.

89. Panteli, D., Arickx, F., Cleemput, I., Dedet, G., Eckhardt, H., Fogarty, E., Gerkens, S., Henschke, C., Hislop, J., Jommi, C., Kaitelidou, D., Kawalec, P., Keskimäki, I., Kroneman, M., Lopez Bastida, J., Pita Barros, P., Ramsberg, J., Schneider, P., Spillane, S... & Busse, R. (2016). Pharmaceutical regulation in 15 European countries: *Review. Health Systems in Transition*, 18(5), 1–118.
90. Park, W.G. & Wagh, S. (2002). Index of patent rights. V J. Gwartney & R. A. Lawson (ur.), *Economic Freedom of the World: 2002 Annual Report* (str. 33–41). ZDA: The Fraser Institute.
91. Posada, P. (2019). *Indirect Savings from Parallel Trade in the Pharmaceutical Sector: the German and the Swedish cases*. Berlin: NERA Economic Consulting.
92. Rémuzat, C., Urbinati, D., Mzoughi, O., El Hammi, E., Belgaied, W., and Toumi, M. (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. *Journal of market access & health policy*, 3(1).
93. Računsko sodišče Republike Slovenije. (2009). *Urejenost področja zdravil v Republiki Sloveniji*. Ljubljana: Računsko sodišče Republike Slovenije.
94. Richter, A. (2008). Assessing the impact of global price interdependencies. *Pharmacoeconomics*, 26(8), 649–59.
95. Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 42.
96. Statista. (2021a). *Global population by continent as of mid-2021*. Pridobljeno 10. novembra 2021 iz <https://www.statista.com/statistics/262881/global-population-by-continent/>
97. Statista. (2021b). *Pharmaceutical production in selected European countries in 2019**. Pridobljeno 15. novembra 2021 iz <https://www-statista-com.nukweb.nuk.uni-lj.si/statistics/315964/european-pharmaceutical-industry-production-by-select-countries/>
98. Statista. (2021c). *Leading 50 global pharmaceutical companies by prescription sales and R&D spending in 2020*. Pridobljeno 15. novembra 2021 iz <https://www-statista-com.nukweb.nuk.uni-lj.si/statistics/273029/top-10-pharmaceutical-companies-sales-and-rundd-spending-in-2010/>
99. Statista. (2021d). *Leading pharmaceutical products by sales worldwide in 2020*. Pridobljeno 15. novembra 2021 iz <https://www.statista.com/statistics/258022/top-10-pharmaceutical-products-by-global-sales-2011/>
100. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
101. The Global Cancer Observatory. (2021, marec). *Cancer today. Slovenia*. Pridobljeno 10. oktobra 2021 iz <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/705-slovenia-fact-sheets.pdf>
102. Tóthfalusi, L., Endrédi, L. & Chow, SC. (2014). Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *The European Journal of Health Economics* 15, 5–11.
103. Tsuyuki, K., Yano, K., Watanabe, N., Aruga, A. & Yamato, M. (2016). Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regenerative Therapy*, (4), 18–26.

104. VAD. (2020, oktober). *Pharmaceutical dialogue 71*. Merzig: German Association of Pharmaceutical Parallel Distributors.
105. Van Norman, G. A. (2016). Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes. *JACC: Basic to Translational Science*, 1(5), 399–412.
106. Verniers, I., Stremersch, S. & Croux, C. (2011). The global entry of new pharmaceuticals: A joint investigation of launch window and price. *International Journal of Research in Marketing*, 28(4), 295–308.
107. Ventola, C. L. (2011). The drug shortage crisis in the united states; causes, impact and management strategies. *Pharmacy and Therapeutics*, 36(11), 740-757.
108. Vintura. (2020). Every day counts – *Improving time to patient access to innovative oncology therapies in Europe*. Nizozemska: Vintura.
109. Vogler, S., Zimmermann, N. & Babar, Z. U. D. (2016). Price comparison of high-cost originator medicines in European countries. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 17(2), 221–230.
110. Vogler, S., Zimmermann, N. & Haasis, M. A. (2019). *PPRI Report 2018 - Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in 47 PPRI network member countries*. WHO Collaborating Centre for Pricing and Reimbursement Policies. Dunaj: Gesundheit Österreich.
111. Vogler, S. & Fischer, S. (2020). How to address medicines shortages: Findings from a cross-sectional study of 24 countries. *Health policy*, 124(12), 1287–1296.
112. Vogler, S., Schneider, P. & Lepuschütz, L. (2020). Impact of changes in the methodology of external price referencing on medicine prices: discrete-event simulation. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 18(51).
113. Vojnović Zorman, A. (2019, oktober). *Kako do zdravila, ki v Sloveniji in EU nima dovoljenja za promet*. Pridobljeno 6. novembra 2021 iz <https://www.rtv slo.si/zdravje/novice/kako-do-zdravila-ki-v-sloveniji-in-eu-nima-dovoljenja-za-promet/501653>
114. World Health Organization & Health Action International. (2008). *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components* (2. izd.). Švica: World Health Organization.
115. WHO. (2018). *Medicines reimbursement policies in Europe*. København: World Health Organization.
116. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2018, februar). *ATC. Structure and principles*. Pridobljeno 13. septembra 2021 iz https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
117. Your Europe. (2020). *Izdaja zdravila na recept v tujini*. Pridobljeno 10. novembra 2021 iz https://europa.eu/youreurope/citizens/health/prescription-medicine-abroad/prescriptions/index_sl.htm
118. Zajc, T. (2015). ZZZS za hitro, zdravniki za previdno uvajanje. *Medicina danes*. Pridobljeno 14. decembra 2021 iz <https://www.medicina-danes.si/8820096/ZZZS-za-hitro-zdravniki-za-previdno-uvajanje>
119. Zaprutko, T., Kopciuch, D., Kus, K., Merks, P., Nowicka, M., Augustyniak, I. & Nowakowska, E. (2017). *Affordability of medicines in the European Union*. *PloS one*, 12(2).
120. Zaprutko, T., Kopciuch, D., Bronisz, M., Michalak, M., Kus, K. & Nowakowska, E. (2020). Drug shortages as a result of parallel export in Poland - Pharmacists' opinions. *Health policy*, 124(5), 563–567.

121. Zeukeng, M. J., Seoane Vazquez, E. & Bonnabry, P. (2018). A comparison of new drugs approved by the FDA, the EMA, and Swissmedic: an assessment of the international harmonization of drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(6), 811–818.
122. ZZZS. (brez datuma a). *Medsebojno zamenljiva zdravila z najvišjo priznano vrednostjo*. Pridobljeno 11. septembra 2021 iz https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_medsebojna
123. ZZZS. (brez datuma b). *Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil*. Pridobljeno 11. septembra 2021 iz https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/najvisje_priznane_vredn_za_meds_zam_zdr_in_therap_skup_zdravil
124. ZZZS. (2020). *Podatki o porabi zdravil*. Pridobljeno 30. marca 2022 iz https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/
125. ZZZS. (2021, 30. september). *Cene zdravstvenih storitev in izhodišča za cene*. Pridobljeno 9. septembra 2021 iz https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravstvene_storitve/cene_%20za_izvajalce_zdr_storitev/cene_in_izhodišca_za_cene
126. ZZZS. (2021). *Letno poročilo ZZZS 2020*. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

PRILOGE

Priloga 1: Tabela značilnosti evropskih farmacevtskih trgov.

	Nemčija	Švica	Danska	Nizozemska	Švedska	Avstrija	Združeno kraljestvo	Finska	Belgija	Italija	Grčija	Norveška	Španija	Madžarska	Irski	Islandija	Francija	Slovenija	Slovaška	Estonija	Češka	Portugalska	Bolgarija	Poljska	Romunija	
POLITIKE CEN IN POVRAČIL																										
<i>Proste cene</i> ¹	x		x				x																			
<i>Nadzor nad cenami proizvajalca</i> ¹	x**	x		x	x	x	x♦	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Nadzor nad dobičkom</i> ¹							x																			
<i>Merila za povračilo stroškov</i> ¹	x*	x	x	x	x	x	x*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>(Dodana) terapevtska vrednost</i> ²		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
<i>Vpliv na proračun</i> ²		x		x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Stroškovna učinkovitost</i> ²		x		x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Zdravstvene prioritete</i> ²		x					x				x	x	x	x	x			x		x	x				x	x
<i>Varnost</i> ²		x	x			x					x	x			x	x		x	x	x	x	x			x	
<i>Sistem referenčnih cen</i> ²	x		x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Vrednotenje zdravstvenih tehnologij</i> ²	sistematično	delno	sistematično	sistematično	sistematično	delno	sistematično	delno	sistematično	sistematično	delno	sistematično	delno	sistematično	sistematično	delno	sistematično	delno	delno	delno	delno	delno	sistematično	delno	sistematično	delno

	Nemčija	Švica	Danska	Nizozemska	Švedska	Avstrija	Združeno kraljestvo	Finska	Belgija	Italija	Grčija	Norveška	Španija	Madžarska	Irska	Islandija	Francija	Slovenija	Slovaška	Estonija	Češka	Portugalska	Bolgarija	Poljska	Romunija
<i>Obzorje novih zdravil</i> ²			delno	sistematično	sistematično	delno	sistematično		planirano	sistematično		sistematično			delno	sistematično	delno								
<i>Sporazumi o delitvi tveganj</i> ²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CENE ZDRAVIL																									
<i>Cene zdravil</i> ³	Visoke	Visoke	Visoke	Visoke/srednje	Visoke	Visoke	Nizke	Visoke	Srednje	Srednje/nizke	Nizke	Visoke/srednje	Nizke	Nizke	Visoke/srednje	Srednje	Nizke	Srednje	Nizke	Nizke	Nize	Nizke	Nizke	Nizke	Nizke
<i>Zunanja primerjava cen</i> ⁴	x**	x	x	x		x		x**	x**	x**	x	x	x**	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x**	x
ZNAČILNOSTI DRŽAV																									
<i>Populacija</i> ⁵ (2021)	83,2	8,7	5,8	17,5	10,4	8,9	67,0	5,5	11,6	59,3	10,7	5,4	47,4	9,7	5,0	0,3	67,4	2,1	5,5	1,3	10,7	10,3	6,9	37,8	19,2
<i>BDP na prebivalca</i> ⁶ (2020)	34.310	60.820	48.150	40.160	42.640	35.390	32.910	36.070	33.950	24.890	16.170	68.630	22.350	12.680	62.980	36.030	30.610	19.720	15.180	15.010	17.340	17.070	6.380	12.700	8.810
<i>Zdravstveni izdatki (ZI per BDP)</i> ⁷ (2020)	12,5	11,3	10,6	11,2	11,4	11,5	12,8	9,5	10,7	9,7	7,8	11,3	9,1	6,4	7,2	9,8	12,4	9,7	7,7	8,1	9,1	10,1	7,4	7,2	5,6
<i>Zaposlenost v farmacevtski industriji</i> ⁸ (2019)	119.994	46.652	24.821	20.000	11.012	16.094	72.000	5.672	38.489	65.800	25.700	4.000	47.449	23.300	37.000	500	98.780	11.213	2.287	380	18.000	9.000	15.000	24.736	35.000
<i>% zaposlenosti</i>	0,14	0,54	0,43	0,11	0,11	0,18	0,11	0,1	0,33	0,11	0,24	0,07	0,10	0,24	0,74	0,17	0,15	0,53	0,04	0,03	0,17	0,09	0,22	0,07	0,18

	Nemčija	Švica	Danska	Nizozemska	Švedska	Avstrija	Združeno kraljestvo	Finska	Belgija	Italija	Grčija	Norveška	Španija	Madžarska	Irska	Islandija	Francija	Slovenija	Slovaška	Estonija	Češka	Portugalska	Bolgarija	Poljska	Romunija
<i>Nacionalna kultura</i> ⁹ (prevladujoče dimenzije)	IND, MO, IN;	IND, MO;	IND	IND	IND, MO;	MO, IN;	IND	IND, IN;	IN	IND, MO, IN;	IN	IND	IN	IND, MO, IN;	IND, MO;	IND	IN	IN	RM, MO;	IND, IN;	IN	IN	IN	IN	RM, IN;
PARALELNA TRGOVINA																									
<i>Paralelni izvoz</i> ⁸ (2019) milijoni	81,7	77,8	17,1	44,4	10,0	11,2	25,7	0,7	49,7	31,7	1,9	2,0	12,0	5,9	49,5	/	32,6	5,0	0,5	0,1	2,9	1,2	1,0	3,7	0,8
<i>Paralelni uvoz</i> ⁸ (2019) milijoni	52,7	29,0	4,2	29,9	4,4	9,9	25,4	2,0	42,3	27,9	3,0	1,4	14,7	4,7	7,7	/	26,0	4,0	1,9	0,5	5,0	2,8	1,5	6,9	3,5

*Za zdravilo se šteje, da se lahko povrne takoj, ko je dano na trg.

** Po enem letu zdravila na trgu, ko preneha veljati prosto določena cena zdravila.

♦ Posredno, preko nadzora dobička.

* Podporna vloga.

IND – individualizem, MO – moškost, IN – izogibanje negotovosti, RM – razdalja moči;

Vir: ¹ Vogler, Zimmermann & Haasis (2019) in Panteli in drugi (2016), ² Vogler, Zimmermann & Haasis (2019), ³ Rémuzat in drugi (2015), Vogler, Zimmermann & Babar, (2016) in Kanavos & Vadoros (2011), ⁴ Rémuzat in drugi (2015), ⁵ Eurostat (2021a), ⁶ Eurostat (2021c), ⁷ OECD (2021) in ⁸ EFPIA (2021b), ⁹ Hofstede (2001).

Priloga 2: Tabela prvih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.

Leto registracije	Zdravilo	ATC	Učinkovina	Indikacije	Originator	Imetnik dovoljenja	Posebnost	Lista (prva/danes)	Režim	Zamuda pri ceni (dnevi)	Zamuda pri povračilu (dnevi)	Celotna zamuda (dnevi)
2011	Dasselta	R06AX27	desloratadin	alergijski rinitis in urtikarija	ne	KRKA, d.d.	generično	V*/ VC	Rp	60	24	84
2012	Seebri Breezhaler	R03BB06	glikopironijev bromid	kronična obstruktivna pljučna bolezen	da	Novartis Europharm Limited	/	P70	Rp	70	136	206
2013	Imatinib Teva	L01EA01	imatinib	levkemija	ne	Teva B.V.	generično	P100*/PC100*	H/Rp	67	35	102
2014	Olysio	J05AE14	simeprevir	kronični hepatitis C	da	Janssen-Cilag International NV	/	P100*	Rp/Spec	75	144	219
2015	Aripiprazol Sandoz	N05AX12	aripiprazol	shizofrenija, bipolarna motnja I	ne	Sandoz GmbH	generično	P100/PC100	Rp	57	45	102
2016	Emtricitabin /dizoproksilt enofovirat Krka	J05AR03	dizoproksilt enofovirat in emtricitabin	HIV	ne	KRKA, d.d.	generično	P100*/PC100*	Rp/Spec	113	27	140
2017	Maviret	J05AP57	glekaprevir in pibrentasvir	kronični hepatitis C	da	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	82	46	128
2018	Kanjinti	L01XC03	trastuzumab	rak dojke	ne	Amgen Europe B.V.	biološko podobno	B*	H	77	16	93
2019	Posakonazol Accord	J02AC04	posakonazol	glivične okužbe	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	P70*/PC70*	Rp/Spec	129	36	165
2020	Kafrio	R07AX32	ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor	cistična fibroza	da	Vertex Pharmaceuticals	zdravilo sirota	P100*	Rp/Spec	72	15	87

Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

Priloga 3: Tabela prvih petih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.

Leto registracije	Zdravilo	ATC	Učinkovina	Indikacije	Originator	Imetnik dovoljenja	Posebnost	Lista (prva/danes)	Režim	Zamuda pri ceni (dnevi)	Zamuda pri povračilu (dnevi)	Celotna zamuda (dnevi)
2011	Dasselta	R06AX27	desloratadin	alergijski rinitis in urtikarija	ne	KRKA, d.d.	generično	V*/ VC	Rp	60	24	84
2011	Levetiracetam Teva	N03AX14	levetiracetam	epilepsija	ne	Teva B.V.	generično	P100/PC100	Rp	118	85	203
2011	Trobalt	N03AX21	retigabin	epilepsija	da	Glaxo Group	/	P100*	Rp	79	199	278
2011	Zytiga	L02BX03	abirateron	rak prostate	da	Janssen-Cilag International NV	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	65	219	284
2011	Trajenta	A10BH05	linagliptin	sladkorna bolezen tipa 2	da	Boehringer Ingelheim International GmbH	/	P100*	Rp	120	190	310
2012	Seebri Breezhaler	R03BB06	glikopironijev bromid	kronična obstruktivna pljučna bolezen	da	Novartis Europharm Limited	/	P70	Rp	70	136	206
2012	Memantine Merz	N06DX01	memantin	Alzheimerjeva bolezen	da	Merz Pharmaceuticals GmbH	/	V*/VC*	Rp	190	87	277
2012	Eylea	S01LA05	aflibercept	rumena pega, makularni edem	da	Bayer AG	/	B*	ZZ	58	226	284
2012	Jentadueto	A10BD11	metformin in linagliptin	sladkorna bolezen tipa 2	da	Boehringer Ingelheim International GmbH	/	P100*	Rp	141	151	292
2012	Signifor	H01CB05	pasireotid	Cushingova bolezen	da	Recordati Rare Diseases	zdravilo sirota	P70*	H/Rp	122	181	303
2013	Imatinib Teva	L01EA01	imatinib	levkemija	ne	Teva B.V.	generično	P100*/PC100*	H/Rp	67	35	102

2013	Grastofil	L03AA02	filgrastim	nevtropenija	ne	Accord Healthcare S.L.U.	biološko podobno	P100/PC100	Rp/Spec	162	55	217
2013	Xofigo	V10XX03	[223Ra]radijev diklorid	rak prostate	da	Bayer AG	/	B*	H	80	159	239
2013	Cholib	C10BA04	simvastatin in fenofibrat	dislipidemije	da	Mylan	/	V/VC	Rp	159	110	269
2013	Ultibro Breezhaler	R03AL04	indakaterol in glikopironijev bromid	kronična obstruktivna pljučna bolezen	da	Novartis Europharm Limited	/	P70*/PC70*	Rp	99	175	274
2014	Olysio	J05AE14	simeprevir	kronični hepatitis C	da	Janssen-Cilag International NV	/	P100*	Rp/Spec	75	144	219
2014	Harvoni	J05AP51	ledipasvir and sofosbuvir	kronični hepatitis C	da	Gilead Sciences Ireland UC	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	168	115	283
2014	Xigduo	A10BD15	metformin in dapagliflozin	sladkorna bolezen tipa 2	da	AstraZeneca AB	/	P100	Rp	186	98	284
2014	Triumeq	J05AR13	lamivudin, abakavir in dolutegravir	HIV	da	ViiV Healthcare BV	/	P100	Rp/Spec	108	194	302
2014	Tecfidera	N07XX09	dimetilfumarat	multipla skleroza	da	Biogen Netherlands B.V.	/	P100*	Rp/Spec	75	232	307
2015	Aripiprazol Sandoz	N05AX12	aripiprazol	shizofrenija, bipolarna motnja I	ne	Sandoz GmbH	generično	P100/PC100	Rp	57	45	102
2015	Pregabalin Sandoz GmbH	N03AX16	pregabalin	anksiozne motnje, epilepsija	ne	Sandoz GmbH	generično	P70*/PC70*	Rp	104	60	164
2015	Exviera	J05AP09	dasabuvir	kronični hepatitis C	da	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	77	89	166
2015	Viekirax	J05AP53	ombitasvir, paritaprevir in ritonavir	kronični hepatitis C	da	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	77	89	166
2015	Keytruda	L01XC18	pembrolizumab	rak kože, pljuč, ledvic, debelega črevesja	da	Merck sharp & dohme b.v., haarlem	/	B*	H	49	136	185
2016	Emtricitabin/dizoproksilten ofovirat Krka	J05AR03	dizoproksilteno fovirat in emtricitabin	HIV	ne	KRKA, d.d.	generično	P100*/PC100*	Rp/Spec	113	27	140

2016	Zepatier	J05AP54	elbasvir in grazoprevir	kronični hepatitis C	da	Merck sharp & dohme b.v., haarlem	/	P100*	Rp/Spec	35	119	154
2016	Kovaltry	B02BD02	koagulacijski faktor VIII	hemofilija A	da	Bayer AG	/	P100* B*	H/Rp	73	113	186
2016	Epclusa	J05AP55	sofosbuvir in velpatasvir	kronični hepatitis C	da	Gilead Sciences Ireland UC	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	101	137	238
2016	Zinbryta	L04AC01	daklizumab	multipla skleroza	da	Biogen Idec Limited	/	P100*	Rp/Spec	106	198	304
2017	Maviret	J05AP57	glekaprevir in pibrentasvir	kronični hepatitis C	da	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	82	46	128
2017	Olumiant	L04AA37	baricitinib	revmatoidni artritis	da	Eli Lilly Nederland BV	/	P70*	Rp/Spec	108	84	192
2017	Kisqali	L01EF02	ribociklib	rak dojke	da	Novartis Europharm Limited	/	P100*	Rp/Spec	71	127	198
2017	Rydapt	L01EX10	midostavrin	mieloična levkemija	da	Novartis Europharm Limited	zdravilo sirota	P100*	H/Rp	88	167	255
2017	Xeljanz	L04AA29	tofacitinib	revmatoidni in psoriatični artritis	da	Pfizer Europe MA EEIG	/	P70*	Rp/Spec	142	134	276
2018	Kanjinti	L01XC03	trastuzumab	rak dojke	ne	Amgen Europe B.V.	biološko podobno	B*	H	77	16	93
2018	Hulio	L04AB04	adalimumab	luskavica, psoriatični artritis, Crohnova bolezen	ne	MYLAN S.A.S.	biološko podobno	P70*	Rp/Spec	76	19	95
2018	Darunavir Krka	J05AE10	darunavir	HIV	ne	KRKA, d.d.	generično	P100/PC100	Rp/Spec	80	45	125
2018	Pelgraz	L03AA13	pegfilgrastim	nevtropenija	ne	Accord Healthcare S.L.U.	biološko podobno	P100/PC100	H/Rp	87	42	129
2018	Ziextenzo	L03AA13	pegfilgrastim	nevtropenija	ne	Sandoz GmbH	biološko podobno	P100/PC100	H/Rp	99	35	134
2019	Posakonazol Accord	J02AC04	posakonazol	glivične okužbe	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	P70*/PC70*	Rp/Spec	129	36	165

2019	Skyrizi	L04AC18	risankizumab	luskavica	da	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	/	P70*	Rp/Spec	66	119	185
2019	Arzenov trioksid Accord	L01XX27	arzenov trioksid	levkemija	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	B*	H	139	91	230
2019	Dovato	J05AR25	lamivudin in dolutegravir	HIV	da	ViiV Healthcare BV	/	P100*	Rp/Spec	92	150	242
2019	Idacio	L04AB04	adalimumab	idiopatski artritis	ne	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	biološko podobno	P100*	Rp/Spec	152	127	279
2020	Kaftrio	R07AX32	ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor	cistična fibroza	da	Vertex Pharmaceuticals	zdravilo sirota	P100*	Rp/Spec	72	15	87
2020	Zercepac	L01XC03	trastuzumab	rak dojg	ne	Accord Healthcare S.L.U.	biološko podobno	B*	H	97	15	112
2020	Azacidine Accord	L01BC07	azacitidin	levkemija	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	B*	H	48	70	118
2020	Kabazitaksel Accord	L01CD04	kabazitaksel	rak prostate	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	B*	H	65	145	210
2020	Phesgo	L01XY02	pertuzumab in trastuzumab	rak dojg	da	Roche Registration GmbH	/	B* / A DVE JAKOSTI NA RAZKLIČN IH LISTAH	H	84	184	268

Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).

Priloga 4: Tabela zadnjih zdravil na slovenskem trgu po letih registracije.

Leto registracije	Zdravilo	ATC	Učinkovina	Indikacije	Originator	Imetnik dovoljenja	Posebnost	Lista (prva/danes)	Režim	Zamuda pri ceni (dnevi)	Zamuda pri povračilu (dnevi)	Celotna zamuda (dnevi)
2011	Levetiracetam Accord	N03AX14	levetiracetam	epilepsija	ne	Accord Healthcare S.L.U.	generično	P100/PC100	Rp	1901	167	2068
2012	Inlyta	L01EK01	aksitinib	rak ledvic	da	Pfizer Europe MA EEIG	/	P100*	H/Rp	150	2948	3098
2013	Iclusig	L01EA05	ponatinib	levkemija	da	Incyte Biosciences Distribution B.V.	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	792	2029	2821
2014	Latuda	N05AE05	lurasidon	shizofrenija	da	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	/	P100	Rp	317	2007	2324
2015	Lenvima	L01EX08	lenvatinib	rak ščitnice	da	Eisai GmbH	pospešeno ocenjevanje	P100*	Rp/Spec	1667	332	1999
2016	Oncaspar	L01XX24	pegaspargaza	levkemija	da	Les Laboratoires Servier	/	B*	H	1128	875	2003
2017	Qarziba	L01XC16	dinutuksimab beta	nevroblastom	da	EUSA Pharma (Netherlands) B.V.	izjemne okoliščine, zdravilo sirota	B*	H	676	612	1288
2018	Takhzyro	B06AC05	lanadelumab	angioedem	da	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch	pospešeno ocenjevanje, zdravilo sirota	V*	H/Rp	816	172	988

2019	Talzenna	L01XK04	talazoparib	rak dojk	da	Pfizer Europe MA EEIG	/	P100*	Rp/Spec	561	158	719
2020	Mayzent	L04AA42	siponimod	multipla skleroza	da	Novartis Europharm Limite	/	P100*	Rp/Spec	79	331	410

Vir: lastna analiza na podlagi podatkov agencije EMA (brez datuma e) in CBZ (brez datuma).