

UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**ANALIZA TRGA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI**

Ljubljana, marec 2020

ANA TEMELJOTOV

## IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisana Ana Temeljotov, študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, avtorica predloženega dela z naslovom Analiza trga podobnih bioloških zdravil v Sloveniji, 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
<b>1 BIOLOŠKA IN PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA .....</b>	<b>4</b>
1.1 Opredelitev bioloških in podobnih bioloških zdravil .....	4
1.2 Privzem podobnih bioloških zdravil v Evropi .....	8
<b>2 UVAJANJE PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V LUČI     OBVLADOVANJA IZDATKOV V ZDRAVSTVU .....</b>	<b>10</b>
2.1 Obvladovanje rasti izdatkov v zdravstvu .....	10
2.2 Obvladovanje izdatkov za zdravstvo in zdravila v Sloveniji .....	16
2.3 Vloga in dileme glede uvajanja podobnih bioloških zdravil z namenom obvladovanja rasti izdatkov za zdravila .....	22
<b>3 PREGLED TRGA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI S     POUDARKOM NA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVILIH NA RECEPT ....</b>	<b>26</b>
<b>4 ANALIZA CEN IN IZDATKOV ZA PODOBNA IN USTREZNA     ORIGINALNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V SLOVENIJI .....</b>	<b>37</b>
4.1 Osnovna analiza cen referenčnih zdravil in PBZ ter potencialnih prihrankov po uvedbi PBZ .....	37
4.2 Dekompozicija rasti izdatkov za podobna biološka zdravila na recept in ustrezna originalna zdravila v obdobju 2009-2018 .....	41
<b>5 DEJAVNIKI UVAJANJA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V     SLOVENIJI .....</b>	<b>50</b>
<b>SKLEP .....</b>	<b>57</b>
<b>LITERATURA IN VIRI .....</b>	<b>62</b>
<b>PRILOGE .....</b>	<b>71</b>

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Svetovno najbolj prodajana zdravila v letu 2018 .....	4
Tabela 2: PBZ dostopna v Sloveniji (oktober 2019) .....	27
Tabela 3: Število različnih produktov PBZ predpisanih na recept od 2009 do 2018 .....	31
Tabela 4: Skupna poraba PBZ na recept in originalnih zdravil v DDD po učinkovinah ter delež PBZ na recept v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino v 2018 .....	32
Tabela 5: Pregled izdatkov, cene in porabe PBZ na recept po učinkovinah v 2018 .....	35
Tabela 6: Potencialni prihranki za biološka zdravila na recept v letu 2018 .....	40
Tabela 7: Dekompozicija rasti izdatkov za PBZ in referenčna zdravila .....	45

## KAZALO SLIK

Slika 1: Struktura prihodkov od prodaje bioloških zdravil po terapevtskih področjih v letu 2015 .....	5
Slika 2: Najbolje prodajana biotehnoška zdravila v letu 2017 z letom prihoda prvega PBZ na posamezne trge .....	7
Slika 3: Delež PBZ v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino oz. določeno skupino učinkovin v letu 2017 .....	9
Slika 4: Letna povprečna rast izdatkov za zdravstvo po namenu v EU v predkriznem, kriznem in pokriznem obdobju.....	11
Slika 5: Struktura izdatkov po namenih v Sloveniji v letu 2017.....	17
Slika 6: Izdatki OZZ in PZZ za zdravila na recept v tisoč EUR v obdobju od 2009 do 2018 .....	18
Slika 7: Sprememba cene povprečne dnevne terapije od leta pred uvedbo PBZ do leta 2017 za različna terapevtska področja.....	23
Slika 8: Časovnica začetka predpisovanja PBZ na recept z različnimi učinkovinami v Sloveniji.....	30
Slika 9: Poraba PBZ ter referenčnega zdravila z epoetinom alfa na recept in poraba zdravil z ostalimi epoetini na recept v DDD od 2009 do 2018 .....	32
Slika 10: Poraba referenčnega zdravila in PBZ s filgrastimom na recept v DDD od 2009 do 2018 .....	33
Slika 11: Poraba v DDD in izdatki za PBZ na recept od leta 2009 do 2018.....	34
Slika 12: Poraba v DDD in izdatki za originalna in PBZ z učinkovinami inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab na recept od leta 2009 do 2018 .....	36
Slika 13: Povprečna cena PBZ na DDD glede na povprečno ceno referenčnega zdravila na DDD v letu začetka predpisovanja v Sloveniji.....	37
Slika 14: Znižanje cen referenčnih zdravil na DDD od leta pred prihodom PBZ do enega leta po prihodu PBZ .....	38
Slika 15: Delež porabe PBZ v DDD med vsemi zdravili z učinkovinami inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab na recept od leta 2009 do 2018 .....	48

## KAZALO PRILOG

Priloga 1: Zapis pogovora s prim. mag. Jurijem Fürstom, dr. med.....	1
Priloga 2: Zapis pogovora s prof. dr. Matijo Tomšičem, dr. med. ....	4
Priloga 3: Zapis pogovora z dr. Simono Borštnar, dr. med.....	10
Priloga 4: Zapis pogovora z Andrejo Jerina, mag. farm. ....	14

Priloga 5: Zapis pogovora z dr. Andrejem Janžičem, mag. farm. ....	17
Priloga 6: Zapis pogovora z izr. prof. dr. Igorjem Locatellijem, mag. farm. ....	23
Priloga 7: Zapis pogovora s strokovnjaki iz farmacevtske družbe Lek.....	27
Priloga 8: Zapis pogovora s strokovnjakom iz farmacevtske družbe X.....	30

## SEZNAM KRATIC

angl. – angleško

**ATC** – anatomsko-terapevtsko-kemična

**CBZ** – centralna baza zdravil

**CEE** – (angl. Central and Eastern Europe); Srednja in Vzhodna Evropa

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

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

**EPO** – epoetini

**ESMO** – (angl. European society for medical oncology); Evropsko združenje za klinično onkologijo

**EU** – Evropska unija

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

**GCSF** – (angl. granulocyte-colony stimulating factor); granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev

**HTA** – (angl. health technology assesment), vrednotenje zdravstvenih tehnologij

**JAZMP** – Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

**MZZ** – medsebojno zamenljiva zdravila

**NDC** – najvišja dovoljena cena

**NPV** – najvišja priznana vrednost

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

**OZZ** – obvezno zdravstveno zavarovanje

**PBZ** – podobno biološko zdravilo

**PEC** – proizvajalčev element cene

**PZZ** – prostovoljno zdravstveno zavarovanje

**RBZ** – referenčno biološko zdravilo

**ZZVZZ** – Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju

**ZZZS** – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

**ZDA** – Združene države Amerike



## UVOD

Trg bioloških zdravil se hitro razvija in predstavlja najhitreje rastoč del celotnega trga zdravil (Čufar, 2015). Zakon o zdravilih, Ur. l. RS, št. 17/14 in 66/19, v 6. členu definira biološko zdravilo kot »zdravilo, ki kot učinkovino vsebuje biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme. [...] To so na primer zdravila, proizvedena z biološkim ali biotehnološkim postopkom, vključno s celičnimi kulturami in podobno.« Biološka zdravila imajo ciljno usmerjeno delovanje in omogočajo nove pristope za zdravljenje številnih bolezni (Štrukelj in drugi, 2015). Stroški razvoja ter proizvodnje teh zdravil so v povprečju mnogo višji v primerjavi s stroški za razvoj in proizvodnjo ostalih zdravil, tako imenovanih malih molekul; posledično je visoka tudi njihova cena (Moorkens in drugi, 2017a). Visoki stroški zdravljenja z biološkimi zdravili skupaj s povečevanjem njihove porabe povečujejo finančno obremenitev zdravstvenih sistemov (Čufar, 2015). Eden izmed možnih ukrepov za obvladovanje teh stroškov je spodbujanje uvajanja in uporabe podobnih bioloških zdravil (v nadaljevanju PBZ) (angl. biosimilars) (ZZZS, 2016).

PBZ je biološko zdravilo, ki je zelo podobno drugemu, že odobrenemu, originalnemu biološkemu zdravilu. Originalno zdravilo, na podlagi katerega je bilo razvito in odobreno PBZ, imenujemo referenčno (biološko) zdravilo. PBZ se na trgu lahko pojavijo po izteku obdobja tržne zaščite originalnih bioloških zdravil, ki navadno traja 10 let (EMA/EC, 2019). Ker je razvoj PBZ enostavnejši in cenejši od razvoja originalnih bioloških zdravil, imajo PBZ ob prihodu na trg v povprečju nižjo ceno kot referenčna zdravila (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Zaradi nastanka konkurence se ob prihodu PBZ na trg pogosto zniža tudi cena referenčnega zdravila. PBZ z zniževanjem cen tako omogočajo znižanje stroškov zdravljenja z biološkimi zdravili in povečujejo dostopnost tovrstnih terapij za bolnike (EMA/EC, 2019).

Proizvajalci PBZ izdelujejo učinkovino z drugačnim postopkom kot proizvajalci referenčnih zdravil, saj ta postopek ni razkrit, hkrati pa je nemogoče ustvariti identične proizvodne pogoje (Gutka, Yang & Kakar, 2018, str. 125; O'Callaghan, Barry, Bermingham, Morris & Griffin, 2018). Ker biološka zdravila vsebujejo učinkovine, ki nastanejo iz ali s pomočjo živih organizmov, z drugačnim proizvodnim postopkom ni mogoče izdelati identičnih kopij učinkovine, kot je to možno pri malih molekulah, ki jih navadno pridobivamo s kemijsko sintezo (Rovira, Espín, García & Olry de Labry, 2011). Prav zato tovrstna zdravila imenujemo podobna biološka zdravila in jih ne moremo enačiti z generiki, ki so identične kopije malih molekul. Čeprav PBZ in referenčna zdravila niso identična, pa morajo biti razlike med njimi tako majhne, da v njihovem delovanju ni klinično pomembnih razlik (Reinke, 2019).

Ker PBZ niso identična referenčnim zdravilom, v strokovni javnosti po svetu obstaja dilema glede varnosti zamenjevanja referenčnih zdravil s PBZ, kar bomo podrobneje razložili v poglavju 2.3. Kljub temu si, da bi znižali stroške zdravljenja z biološkimi zdravili in povečali dostopnost teh zdravil za bolnike, v Evropski uniji (v nadaljevanju EU) prizadevajo za čim

večji privzem in čim bolj enostavno vpeljavo PBZ na trg. Na evropski in državnih ravneh tako obstajajo mnogi programi, ki spodbujajo uporabo PBZ (IQVIA, 2018a).

Trenutno med evropskimi državami obstajajo velike razlike v uporabi PBZ v odnosu do referenčnih zdravil. Hkrati znatno variira tudi tržni delež PBZ in referenčnih zdravil med različnimi terapevtskimi področji znotraj držav. Na terapevtskih področjih, kjer so PBZ na trgu prisotna že več let, so ta v nekaterih državah referenčna zdravila popolnoma izrinila iz trga. V letu 2017 so na primer v petih evropskih državah – na Finskem, Slovaškem, Češkem, Poljskem in v Bolgariji – imela PBZ z učinkovino epoetin 100 % tržni delež, kar pomeni, da uporabe referenčnega zdravila ni bilo. V nekaterih drugih evropskih državah pa je v istem letu močno prevladovala uporaba referenčnega zdravila z epoetinom. V Združenem Kraljestvu, Belgiji, na Danskem in Norveškem je bil na primer leta 2017 tržni delež referenčnega zdravila z epoetinom 80 % ali višji.

Delež uporabe PBZ v Sloveniji je za skoraj vse učinkovine pod evropskim povprečjem (IQVIA, 2018b). Tako kot Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, v nadaljevanju EMA) in Evropska komisija Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) podpira uvajanje in uporabo PBZ (JAZMP, 2014). V dostopni literaturi dejavniki, ki vplivajo na razvoj trga in trenutno stanje trga PBZ v Sloveniji, niso dobro raziskani.

Namen magistrskega dela je proučiti trg podobnih bioloških zdravil v Sloveniji in njegovo razvojno perspektivo zlasti z vidika vloge pri obvladovanju rasti izdatkov za zdravila v Sloveniji. Cilji magistrskega dela so tako:

- proučiti zgodovino uvajanja in trenutno stanje trga PBZ v Sloveniji,
- proučiti vlogo PBZ pri obvladovanju izdatkov in proučiti dinamiko izdatkov za biološka zdravila, za katera so na voljo tudi PBZ, in sicer v obdobju 2009-2018,
- opredeliti in proučiti dejavnike uvajanja PBZ v Sloveniji.

V magistrskem delu bomo poskušali odgovoriti na naslednja raziskovalna vprašanja:

- Ali je uvajanje PBZ v Sloveniji vodilo v znižanje cen referenčnih bioloških zdravil?
- Kateri so ključni elementi dekompozicije rasti izdatkov za skupino bioloških zdravil, za katera so se v Sloveniji uvedla PBZ?
- Kateri dejavniki vplivajo na privzem PBZ v Sloveniji?

Magistrsko delo v prvem delu vsebuje teoretski del, kjer smo s pregledom razpoložljive literature združili in analizirali spoznanja s področja obravnavane teme. Teoretski del vsebuje predvsem sintezo spoznanj glede vloge PBZ pri obvladovanju izdatkov v zdravstvu in dilem glede njihove uporabe.

Drugi, empirični del magistrskega dela vsebuje analizo trga PBZ v Sloveniji, analizo vpliva prihoda PBZ na izdatke za zdravila z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ na recept,



analizo dinamike rasti izdatkov za PBZ na recept in ustrezna originalna zdravila in opredelitev dejavnikov in ukrepov, ki vplivajo na uveljavitev PBZ na slovenskem trgu. Za magistrsko delo smo uporabili sekundarne kvantitativne podatke o porabi in izdatkih za zdravila in primarne kvalitativne podatke, ki smo jih pridobili preko osmih intervjujev s strokovnjaki z obravnavanega področja.

V prvem koraku smo na podlagi podatkov iz Centralne baze zdravil (v nadaljevanju CBZ) in informacij, ki smo jih prejeli od JAZMP, izdelali seznam vseh PBZ, dostopnih v Sloveniji. Nato smo iz podatkov, objavljenih na straneh Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZZS), poiskali podatke o porabi in izdatkih za posamezna PBZ med letoma 2009 in 2018 (ZZZS, 2019a). Tako smo lahko pridobili podatke le o porabi PBZ, ki so bila izdana na recept, ne pa o zdravilih s seznama ampuliranih in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala (seznam A) in ne o zdravilih s seznama bolnišničnih dragih zdravil (seznam B), zato smo se v nalogi osredotočili na analizo trga PBZ na recept.

V drugem koraku smo raziskali, kako se je po začetku predpisovanja PBZ spremenila cena bioloških zdravil na recept na ravni zdravil s posameznimi učinkovinami. Dodatno smo ocenili potencialne prihranke, ki bi jih dosegli v letu 2018, če bi med zdravili na recept z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ, predpisovali le zdravila, ki so imela najnižjo ceno. Nadalje smo z metodo dekompozicije izdatkov za ista zdravila analizirali dinamiko rasti izdatkov. S tem smo raziskali vplive sprememb v ceni, sprememb v količini predpisanih zdravil in strukturnih premikov zdravil na rast izdatkov za proučevana zdravila. V empiričnem delu smo opisali tudi omejitve, ki so se pojavile ob analiziranju podatkov o porabi in izdatkih za zdravila iz javno dostopnih podatkovnih baz. Oblikovana so tudi priporočila za izboljšave javno dostopnih baz podatkov, ki bi v prihodnosti lahko izboljšala analizo izdatkov za PBZ oz. biološka zdravila in tako tudi odločanje glede prihodnjega razvoja tega trga v Sloveniji.

Z namenom raziskovanja dejavnikov in ukrepov, ki vplivajo na privzem PBZ v Sloveniji, smo opravili intervjuje z zdravniki in drugimi strokovnjaki s področja zdravil. To so vodja oddelka za zdravila na ZZZS prim. mag. Jurij Fürst, revmatolog prof. dr. Matija Tomšič, onkologinja dr. Simona Borštnar, vodja sektorja za farmakoekonomiko, spremljanje zdravil v prometu in vrednotenje zdravstvenih tehnologij (angl. health technology assesment, HTA) na JAZMP dr. Andrej Janžič, izr. prof. dr. Igor Locatelli s Fakultete za farmacijo, sekretarka na Ministrstvu za zdravje mag. Andreja Jerina, strokovnjaki iz farmacevtske družbe Lek, ki niso želeli biti poimensko imenovani, in strokovnjak iz farmacevtske družbe X, ki je prav tako želel ostati neimenovan. Izsledki intervjujev so vključeni v celotnem besedilu, podrobneje pa so predstavljeni v petem poglavju, kjer so opisani dejavniki, ki vplivajo na privzem PBZ v Sloveniji. Celotni zapisi pogovorov so priloženi v prilogah 1-8. V zadnjem delu magistrskega dela so prikazane ugotovitve ter odgovori na raziskovalna vprašanja.

# 1 BIOLOŠKA IN PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

## 1.1 Opredelitev bioloških in podobnih bioloških zdravil

V širšem pomenu ločimo tradicionalna biološka zdravila in sodobna biološka zdravila. Med tradicionalna biološka zdravila štejemo zdravila z učinkovinami, ki so pridobljena z izolacijo iz živih organizmov ali s klasično biotehnologijo, kot so na primer antibiotiki in steroidi. Sodobna biološka zdravila pa vsebujejo učinkovine, ki so pridobljene z uporabo rekombinantne biotehnologije, moderne celične biologije in kemijske sinteze na trdnih nosilcih (Dragoš, Germovnik & Abazović, 2013, str. 2). To so večinoma učinkovine peptidne in proteinske narave, kot so monoklonska protitelesa, hormoni, encimi, cepiva, krvni pripravki ter genske in celične terapije (Gutka, Yang & Kakar, 2018). V ožjem pomenu se termin biološka zdravila nanaša le na sodobna biološka zdravila; na tak način bo omenjen termin uporabljen tudi v tej nalogi.

Prvo sodobno biološko zdravilo je bilo s strani Ameriške agencije za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, v nadaljevanju FDA) odobreno leta 1982. To je bil rekombinantni inzulin (Štrukelj in drugi, 2015), ki je nadomestil živalski inzulin, ki se je do tedaj uporabljal za zdravljenje sladkorne bolezni (Quianzon & Cheikh, 2012). Na področju bioloških zdravil pa je od takrat prišlo do velikih napredkov (Štrukelj in drugi, 2015). Kot je prikazano v tabeli 1, je bilo v letu 2018 med desetimi svetovno najbolje prodajanimi zdravili glede na vrednost prodaje kar osem bioloških zdravil (Yip, 2019).

*Tabela 1: Svetovno najbolje prodajana zdravila v letu 2018*

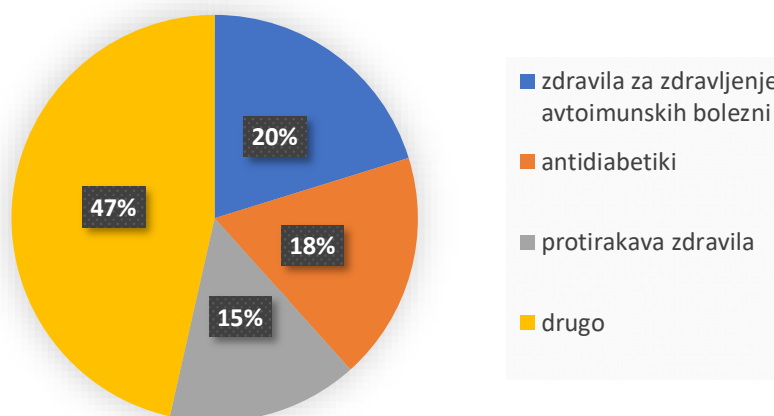
<i>Mesto</i>	<i>Prodaja v letu 2018</i>	<i>Zdravilo (učinkovina)</i>	<i>Proizvajalec</i>	<i>Vrsta zdravila</i>
1	20,4 mrd USD	Humira (adalimumab)	AbbVie in Eisai	biološko zdravilo
2	9,7 mrd USD	Revlimid (lenalidomide)	Celgene	mala molekula
3	7,6 mrd USD	Opdivo (nivolumab)	Bristol-Myers Squibb in Ono Pharmaceutical	biološko zdravilo
4	7,5 mrd USD	Enbrel (etanercept)	Amgen, Pfizer in Takeda	biološko zdravilo
5	7,2 mrd USD	Herceptin (trastuzumab)	Roche	biološko zdravilo
5	7,2 mrd USD	Keytruda (pembrolizumab)	Merck & Co	biološko zdravilo
7	7,1 mrd USD	Avastin (bevacizumab)	Roche	biološko zdravilo
8	7,0 mrd USD	Rituxan (rituksimab)	Roche	biološko zdravilo
9	6,7 mrd USD	Eylea (aflibercept)	Regeneron	biološko zdravilo
10	6,6 mrd USD	Xarelto (rivaroksaban)	Bayer in Johnson & Johnson	mala molekula

*Prerejeno po Yip (2019).*

Biološka zdravila omogočajo tarčno zdravljenje številnih bolezni, tudi bolezni, ki so pred pojavom bioloških zdravil veljale za neozdravljive. Iskanje novih proteinskih učinkovin je danes najhitreje rastoč segment razvoja zdravil in na trgu lahko pričakujemo mnoga nova biološka zdravila. Predvideno je, da bo v prihodnosti več kot dve tretjini novih zdravil biološkega izvora (Niazi, 2016, str. xxv–xxvi).

Trg bioloških zdravil je zelo koncentriran. V letu 2015 je prodaja desetih najbolj prodajanih bioloških zdravil predstavljala 36 % skupne vrednosti prodaje vseh bioloških zdravil (Kent, Rickwood & Di Base, 2017, str. 7). Biološka zdravila se uporabljajo za zdravljenje raznolikih bolezni. Kot je prikazano na sliki 1, velik del prodaje bioloških zdravil predstavljajo zdravila za zdravljenje avtoimunskih bolezni, sladkorne bolezni in rakavih obolenj. Vrednost prodaje zdravil s teh treh terapevtskih področij je v letu 2015 predstavljala več kot 50 % vrednosti prodaje vseh bioloških zdravil.

*Slika 1: Struktura prihodkov od prodaje bioloških zdravil po terapevtskih področjih v letu 2015*



*Prirejeno po Kent, Rickwood & Di Base (2017).*

Biološka zdravila vsebujejo molekule, ki so mnogo večje in bolj kompleksne od konvencionalnih malih molekul (Dranitsaris, Amir & Dorward, 2011). Pri bioloških molekulah je za pravilno delovanje pomembna primerna tridimenzionalna struktura (Gutka, Yang & Kakar, 2018), ki jo lahko zagotovimo le z zelo natančnim in kontroliranim načinom proizvodnje in shranjevanja, kar pa prinese tudi višjo ceno (Felix, Jordan, Akers, Patel & Drago, 2019). Stroški raziskav in razvoja za originalno biološko zdravilo so bili ocenjeni na 1,3 milijarde USD do 2,6 milijarde USD, z upoštevanjem stroškov za neuspela zdravila pa celo 5 milijard USD (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Razvoj bioloških zdravil je hkrati zelo dolgotrajen proces. V nedavni študiji je Beall s sodelavci določil, da je mediana časa razvoja bioloških zdravil – čas od vložitve prvega patenta do odobritve s strani FDA – 12,4 let (Beall, Hwang & Kesselheim, 2019).

Kot že omenjeno v uvodu, se po izteku obdobja tržne zaščite originalnih bioloških zdravil na trgu lahko pojavijo PBZ. EMA definira PBZ kot biološko zdravilo, ki je zelo podobno drugemu, že odobrenemu biološkemu zdravilu, t. i. referenčnemu zdravilu. PBZ so odobrena na podlagi enakih zahtev glede farmacevtske kakovosti, varnosti in učinkovitosti kot originalna biološka zdravila (EMA, 2019a). Ta zdravila imajo v osnovi nižjo ceno, saj je njihov razvoj cenejši, hkrati pa imajo preprostejši in cenejši postopek za pridobitev dovoljenja za promet v primerjavi z originalnimi zdravili (Štrukelj in drugi, 2015). Pričakovani stroški razvoja PBZ znašajo med 100 in 200 milijonov USD, kar je približno desetkrat manj od stroškov razvoja originalnega biološkega zdravila. Prav tako je krajši čas razvoja, ki za PBZ navadno traja med 8 do 10 let (Gutka, Yang & Kakar, 2018). PBZ naj bi imela v povprečju za tretjino nižjo ceno od originalnih bioloških zdravil (Nizazi, 2016, str. xxvi). Z uvajanjem PBZ kot alternative originalnim zdravilom se tako zmanjšajo stroški zdravljenja z biološkimi zdravili in s tem poveča dostopnost terapije (Rovira, Espín, García & Olry de Labry, 2011).

Proizvajalci PBZ poskušajo razviti zdravilno učinkovino, ki bi bila čim bolj podobna zdravilni učinkovini referenčnega zdravila. Kot že pojasnjeno v uvodu, ker biološka zdravila vsebujejo učinkovine, ki nastanejo iz ali s pomočjo živih organizmov, ni mogoče narediti identične kopije učinkovine, kot je to možno pri malih sinteznih molekulah (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Kopije malih molekul ali generiki nastanejo s kemično sintezo in so po kemijski strukturi identične originalnemu zdravilu, zato so taka zdravila med seboj zamenljiva (Štrukelj in drugi, 2015). To pomeni, da lahko zdravnik ali farmacevt predpiše oz. izda katerokoli od medsebojno zamenljivih zdravil in bo klinični učinek zdravila zmeraj enak (JAZMP, 2017a). Ker PBZ niso identična referenčnim zdravilom, smernice, ki jih je izdala EMA, narekujejo, da zdravila, ki so odobrena kot PBZ, niso nujno zamenljiva z referenčnimi zdravili. Prav tako postopki za dokazovanje podobnosti z referenčnim zdravilom pri sinteznih molekulah niso zadostni za dokazovanje podobnosti pri bioloških zdravilih (Čufar, 2015). PBZ je odobreno, če je dokazano, da neizbežne razlike med PBZ in referenčnim zdravilom ne vodijo do klinično pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti zdravljenja (Baldo, 2016).

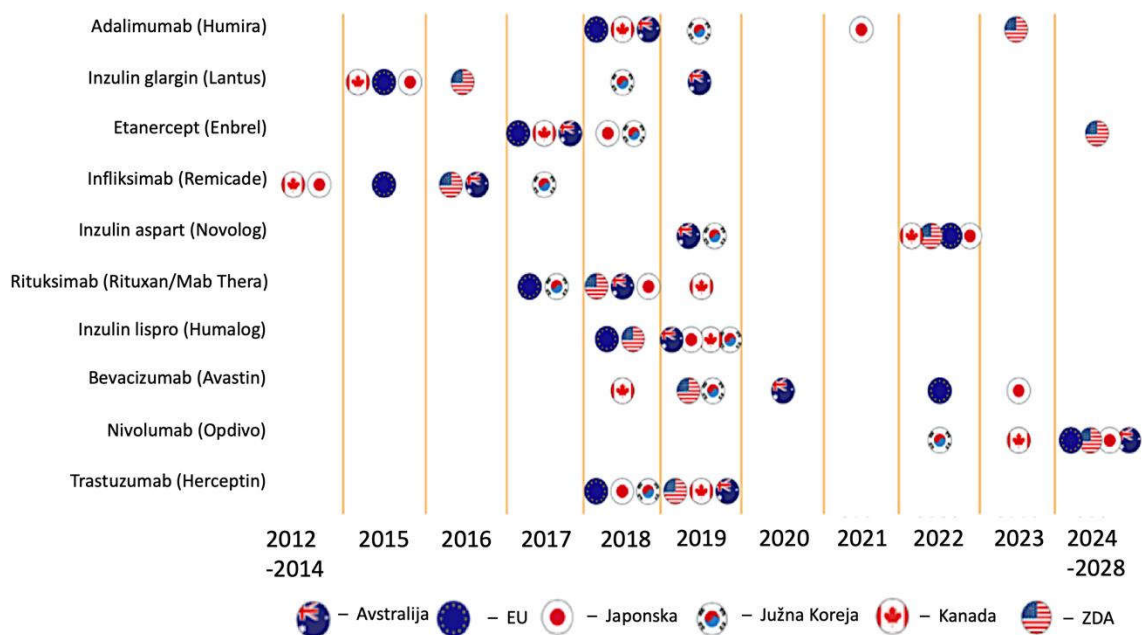
Prvo PBZ je na svetovni trg vstopilo leta 2006, ko se je na evropskem trgu pojavilo PBZ Omnitrope® z učinkovino somatropin; nato sta mu v letu 2007 in 2008 sledili PBZ z epoetinom in filgrastimom (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Oktobra 2019 je bilo v EU odobrenih 53 PBZ (EMA, 2019b). V Sloveniji so se PBZ na recept pojavila v letu 2009, ko sta dovoljenje za promet pridobili PBZ z učinkovinama epoetin in filgrastim (ZZZS, 2016). Oktobra 2019 je bilo v Sloveniji na trgu prisotnih 25 PBZ (MZ, JAZMP, ZZZS & NIJZ, 2019; JAZMP, 2019a). Ameriški trg PBZ je manj razvit kot evropski. V Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA) je bilo prvo PBZ odobreno leta 2015 (Niazzi, 2016, str. xxxiii), medtem ko jih je bilo do oktobra 2019 odobrenih 23 (FDA, 2019).

V prihajajočih letih bo številnim biološkim zdravilom potekla patentna zaščita, zaradi česar lahko pričakujemo pojav mnogih novih PBZ in s tem tudi velike spremembe in premike

tržnih deležev na omenjenem trgu. Vstop PBZ na trg ustvarja konkurenco, kar navadno vodi v znižanje cene in povečanje dostopnosti terapije za bolnike (IQVIA, 2018a). Kot je razvidno iz tabele 1, so Enbrel, Herceptin in Rituxan biološka zdravila, ki so bila med desetimi najbolje prodajanimi zdravili v letu 2018. Ta zdravila so med desetimi najbolje prodajanimi zdravili edina, ki so imela v letu 2018 manjšo vrednost prodaje v primerjavi z letom prej. Razlog za to je prav pojav PBZ, ki je povzročil nastop konkurence in padeč cen (Yip, 2019).

Na sliki 2 so prikazana leta prihodov PBZ na posamezne trge za biotehnoška zdravila, ki so imela v letu 2017 največjo vrednost prodaje na razvitih trgih (ZDA, Japonska, Nemčija, Francija, Italija, Združeno kraljestvo, Španija, Kanada, Severna Koreja, Avstralija). Prihodi prvih PBZ so povezani s poteki patentnih zaščit na posameznih trgih (IQVIA Institute, 2019).

*Slika 2: Najbolje prodajana biotehnoška zdravila v letu 2017 z letom prihoda prvega PBZ na posamezne trge*



*Prirejeno po IQVIA Institute (2019).*

Vsa ali skoraj vsa originalna biološka zdravila naj bi bili potencialni kandidati za referenčna zdravila za razvoj PBZ (Baldo, 2016). Strokovnjaki iz agencije IQVIA (2018a) so leta 2018 ocenili, da naj bi bilo do leta 2027 77 % tedanje porabe za biološka zdravila izpostavljeno neki vrsti konkurence. Predvideno je, da se bo v prihajajočih letih trg PBZ še naprej hitro razvijal. Poleg pričakovanega poteka mnogih patentnih zaščit sta pomembna dejavnika, ki naj bi pripomogla k razvoju trga PBZ naraščajoče število kroničnih bolnikov in vpeljava številnih državnih spodbud za uporabo PBZ. Predvideno je, da naj bi bilo do leta 2025 več kot 69 milijarde USD prodaje bioloških zdravil posledica prodaje PBZ (Global Market Insights, 2019).

## 1.2 Privzem podobnih bioloških zdravil v Evropi

V svetovnem merilu je evropski trg najbolj napreden in razvit trg PBZ. Kljub temu si Evropska komisija tako kot druge primerljive institucije po svetu neprestano prizadeva za še večji privzem in uveljavitev PBZ (Rémuzat in drugi, 2017). V Evropi večina držav sledi regulatornim smernicam, ki jih oblikuje EMA, hkrati pa ima vsaka država svoje pristope za določanje cen, distribucijo in strategije za spodbujanje vpeljave PBZ (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Posledično med evropskimi državami obstajajo velike razlike v privzemu PBZ.

Določanje cen ambulantnih PBZ v večini evropskih državah vključuje kombinacijo različnih mehanizmov, medtem ko se zdravila za bolnišnično oskrbo v vseh državah pridobivajo prek javnih razpisov. V večini držav je vzpostavljen sistem notranje primerjave cen, ki je namenjen določanju najvišjih priznanih cen. To lahko hkrati spodbuja predpisovanje PBZ, če so ta cenejša. V nekaterih državah so v veljavi dodatni ukrepi, ki motivirajo zdravnike, da predpisujejo več PBZ. V Franciji je na primer predpisano, da morajo zdravniki, ki predpisujejo inzulin glargin za ambulantno oskrbo, predpisati vsaj 20 % PBZ. V Nemčiji so za nekatera biološka zdravila prav tako uveljavljene kvote, ki zahtevajo določen delež predpisanih PBZ. V Belgiji je v veljavi ukrep, ki določa, da morajo zdravniki vsaj 20 % bolnikov, ki jim na novo uvajajo terapijo z biološkim zdravilom, za katerega obstaja PBZ, predpisati PBZ in ne referenčnega zdravila. V nekaterih državah, na primer v Avstriji, obstajajo pobude, ki spodbujajo zdravnike, da predpisujejo stroškovno najbolj učinkovita zdravila, kar v mnogih primerih pomeni PBZ. Na Nizozemskem pa zavarovalniške družbe pri nekaterih bioloških zdravilih omejujejo predpisovanje referenčnih zdravil, ko se na trgu pojavi PBZ (Moorkens in drugi, 2017b).

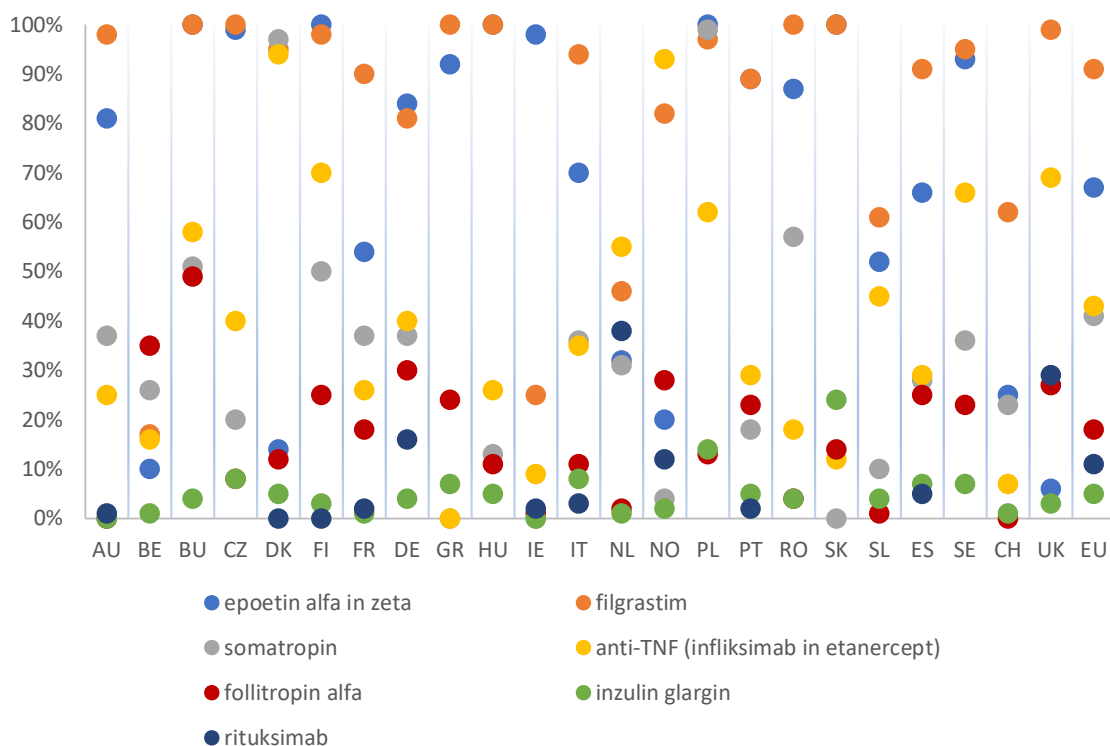
Pomemben ukrep, ki lahko znatno vpliva na povečanje privzema PBZ, je uvedba pravil, ki dovoljujejo prosto zamenjavo referenčnega zdravila s PBZ (OECD/EU, 2018). Prosta zamenjava (angl. unrestricted substitution) pomeni, da lahko farmacevt v lekarni namesto predpisanega zdravila samostojno izda katerokoli drugo zdravilo s seznama medsebojno zamenljivih zdravil s predpisano učinkovino (ZZZZ, 2019b). Ko je medsebojna zamenljivost dovoljena, zavarovalnice pogosto krijejo le ceno najcenejšega zdravila iz posamezne skupine medsebojno zamenljivih zdravil, kar spodbudi uporabo najcenejših zdravil. V Evropi je zaenkrat prosta zamenjava bioloških zdravil dovoljena le v Estoniji, Latviji, Franciji in na Poljskem. V Franciji je bil leta 2017 uveden osnutek zakonodaje, ki dovoljuje zamenjavo referenčnih bioloških zdravil s PBZ; ta ukrep pa je vsaj do leta 2018 veljal zgolj za bolnike, ki so na novo začeli s terapijo ali pa so že uporabljali PBZ (OECD/EU, 2018).

Najbolj opazni primeri držav v Evropi, ki so uspešno privzele PBZ, so Danska, Norveška in Finska (Gutka, Yang & Kakar, 2018). Na Norveškem so razvili sistem na podlagi javnih razpisov, s katerim so dosegli velika znižanja cen zdravil in povečanje uporabe PBZ. Po javnem razpisu in pogajanjih s farmacevtskimi družbami posebna družba za bolnišnično nabavo pripravi priporočila za naročanje zdravil. Zdravniki morajo priporočilom slediti in naročiti najcenejše zdravilo, razen če obstajajo terapevtske kontraindikacije. S tem sistemom

so v letu 2017 dosegli, da je bilo med vsemi zdravili z infliksimabom predpisanih 95 % PBZ. Prav tako narašča odstotek PBZ z etanerceptom, ki je narasel na 82 % (Moorkens in drugi, 2017b). Na podoben način so na Danskem dosegli zelo visok odstotek predpisanih PBZ z istima učinkovinama. Inflectra, ki je PBZ z infliksimabom, je novembra 2017 na Danskem predstavljala 98,5 % prodaje zdravil z infliksimabom, Benepali, ki je PBZ z etanerceptom, pa je v letu 2017 predstavljal 84,2 % prodaje zdravil z etanerceptom (Jensen, Bartels, Aggerholm Sædder, Klindt Poulsen & Ejdrup Andersen, 2020).

Na sliki 3 so prikazani deleži PBZ v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino oz. določeno skupino učinkovin v 23 evropskih državah in EU v letu 2017. Že na prvi pogled lahko opazimo, da je variacija privzema tako med državami kot po učinkovinah oz. skupinah učinkovin zelo velika. V povprečju so v EU zelo dobro uveljavljena PBZ s filgrastimom, ki so imela leta 2017 kar 91 % delež. Na drugi strani pa lahko opazimo, da je bil privzem PBZ z inzulinom glarginom (5 %), epoteini (11 %) in folitropinom alfa (18 %) nizek.

*Slika 3: Delež PBZ v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino oz. določeno skupino učinkovin v letu 2017*



*Legenda: Au – Avstrija, Be – Belgija, Bu – Bolgarija, Cz – Češka, Dk – Danska, Fi – Finska, Fr – Francija, De – Nemčija, Gr – Grčija, Hu – Madžarska, Ie – Irska, It – Italija, Nl – Nizozemska, No – Norveška, Pl – Poljska, Pt – Portugalska, Ro – Romunija, Sk – Slovaška, Sl – Slovenija, Es – Španija, Se – Švedska, Ch – Švica, UK – Združeno kraljestvo, EU – Evropska unija*

*Vir: IQVIA (2018b).*

Kot je opazno s slike 3, med državami najbolj izstopa Poljska, kjer so določena PBZ praktično v celoti nadomestila referenčna zdravila; v letu 2017 je na Poljskem delež PBZ v porabi zdravil z epoetini znašal 100 %, v porabi zdravil s somatropinom 99 % in v porabi zdravil s filgrastimom 97 %. Hkrati so imela zdravila z inzulinom in zaviralci TNF- $\alpha$  (anti-TNF) višji delež porabe PBZ v primerjavi s povprečjem EU (IQVIA, 2018b). Na Poljskem ni posebnih pravil, ki bi omejevala zamenjavo referenčnih zdravil s PBZ, zato v praksi pogosto pride do zamenjav, kar se odraža v visokem deležu porabe PBZ (O’Callaghan, Barry, Birmingham, Morris & Griffin, 2018). Med državami z najnižjim privzemom PBZ izstopa Belgija, v kateri so bili v letu 2017 deleži porabe vseh PBZ med 1 % in 35 %. Pomemben vzrok za tako nizek privzem PBZ v Belgiji naj bi bili pogoji javnih razpisov, ki so pogosto bolj ugodni za referenčna zdravila. Poleg tega so v Belgiji določene kvote za predpisovanje cenovno ugodnih terapij in ne za predpisovanje generikov oz. PBZ, kar dodatno otežuje prodor PBZ na belgijski trg (KPMG, 2019).

Prav tako ni enotne dostopnosti različnih PBZ po različnih evropskih državah. Junija 2017, ko je bilo s strani EME odobrenih 28 PBZ, je bila Nemčija edina država, v kateri so bila dostopna in financirana vsa PBZ, ki so bila odobrena v EU (Moorkens in drugi, 2017b).

## **2 UVAJANJE PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V LUČI OBVLADOVANJA IZDATKOV V ZDRAVSTVU**

### **2.1 Obvladovanje rasti izdatkov v zdravstvu**

Biološka zdravila predstavljajo najhitreje rastoč segment v farmacevtski dejavnosti (Čufar, 2015). Leta 2017 so biološka zdravila predstavljala četrtno, do leta 2024 pa naj bi predstavljala že 31 % vrednosti svetovnega trga zdravil (OECD/EU, 2018). Vrednost svetovnega trga bioloških zdravil je znašala 238 milijard EUR v letu 2017, do leta 2022 pa naj bi se povečala na 388 milijard EUR (IQVIA, 2018a). Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na hitro rast tega trga, so velike investicije farmacevtskih družb v razvoj novih bioloških zdravil, naraščajoče število kroničnih bolnikov, zaključek patentne zaščite vodilnih bioloških zdravil in povečanje povpraševanja ter uveljavljanje inovativnih terapij. Uspeh bioloških zdravil predvsem na področju zdravljenja raka in avtoimunskih bolezni je omogočil farmacevtskim družbam, kot so Eli Lilly and Company, Bristol-Myers Squibb, Novartis, AstraZeneca in GlaxoSmithKline, da so nadalje vložile v razvoj in povečano proizvodnjo bioloških zdravil (Mordor Intelligence, 2019). Medtem ko hiter razvoj bioloških zdravil iz leta v leto izboljšuje oziroma omogoča zdravljenje vedno več bolezni, pa hkrati visoki stroški zdravljenja z le-temi predstavljajo vedno večje breme za plačnika (Rovira in drugi, 2013). Pričakovan razvoj trga bioloških zdravil in s tem rast izdatkov za biološka zdravila predstavlja le del pričakovane rasti izdatkov za zdravstvo.

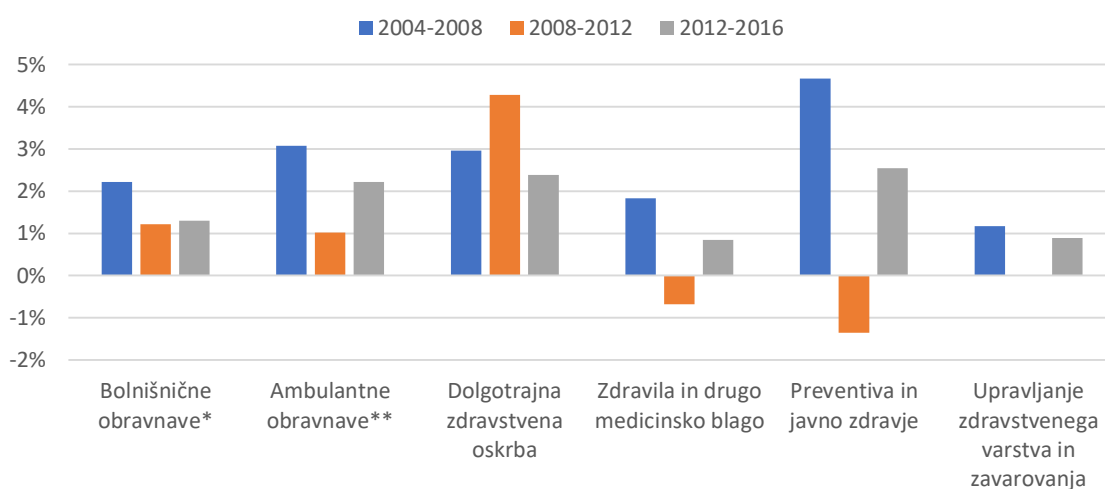
Izdatki za zdravstvo po celem svetu nenehno naraščajo. Od leta 2000 do 2016 je bila v svetovnem merilu povprečna letna rast izdatkov za zdravstvo 4 %, medtem ko je bila



povprečna gospodarska rast v enakem obdobju 2,6 %. Rast izdatkov za zdravstvo je že po koncu ekonomske krize znatno preseгла gospodarsko rast v državah z visokim dohodkom in pričakujemo, da se kljub upočasnitvi rasti zdravstvenih izdatkov v preteklih letih to ne bo kmalu spremenilo (WHO, 2018, str. 3–4). Glede na ocene Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (angl. Organisation for Economic Co-operation and Development, v nadaljevanju OECD) bodo izdatki za zdravstvo v državah OECD, ki so v letu 2018 v povprečju predstavljali 8,8 % BDP, v letu 2030 dosegli 10,2 % vrednosti BDP. Glede na to, da večina držav v veliki meri financira zdravstvo iz javnih sredstev, so za vzdržnost zdravstvenih sistemov nujno potrebne reforme in ukrepi, ki bodo vodili v boljšo ekonomsko učinkovitost (OECD, 2019, str. 11). Pomembni dejavniki, ki ogrožajo vzdržnost zdravstvenih sistemov, so staranje prebivalstva, porast kroničnih in zapletenih bolezni, nove medicinske tehnologije in zdravila, potratna poraba za zdravstveno oskrbo s slabimi učinki, neučinkovitost zaradi razdrobljenosti zdravstvenih sistemov ter omejena uporaba podatkov in dokazov za podporo potrebnih sprememb (Braithwaite in drugi, 2019).

Izdatke za zdravstvo po namenu lahko po metodologiji nacionalnih zdravstvenih računov razdelimo na izdatke za storitve kurativnega zdravljenja, izdatke za storitve rehabilitacije, izdatke za storitve dolgotrajne zdravstvene oskrbe, izdatke za pomožne zdravstvene storitve, izdatke za zdravila in drugo medicinsko blago, izdatke za preventivo in javno zdravje ter izdatke za upravljanje zdravstvenega varstva in zavarovanja. Izdatke za storitve kurativnega zdravljenja in storitve rehabilitacije nadalje delimo glede na vrste zdravstvenih obravnava na izdatke za bolnišnične obravnave, za ambulantne obravnave, za dnevne obravnave in za zdravljenje na domu (OECD, Eurostat and World Health Organization, 2017, str. 83).

*Slika 4: Letna povprečna rast izdatkov za zdravstvo po namenu v EU v predkriznem, kriznem in pokriznem obdobju*



\* vključuje tudi izdatke za dnevne obravnave

\*\* vključuje tudi izdatke za zdravljenje na domu in pomožne zdravstvene storitve

*Prirejeno po OECD/EU (2018).*

V letu 2017 so v državah OECD največji delež izdatkov predstavljali izdatki za ambulantne obravnave (32 %); sledili so jim izdatki za bolnišnične obravnave (28 %); na tretjem mestu so bili izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago (20 %). Slika 4 predstavlja povprečno letno rast posameznih skupin izdatkov v državah EU v predkriznem obdobju (2004-2008), med in takoj po kriznem obdobjem (2008-2012) ter za obdobje med letoma 2012 in 2016 (OECD/EU, 2018).

Med finančno krizo se je upočasnila rast vseh skupin izdatkov, z izjemo izdatkov za dolgotrajno oskrbo. Izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago so imeli v predkriznem obdobju v povprečju 1,8 % letno rast, v obdobju med 2008 in 2012 pa so omenjeni izdatki v povprečju letno celo padli za 0,7 %. Med letoma 2012 in 2016 je bila povprečna letna rast izdatkov za zdravila in drugo medicinsko blago ponovno pozitivna (0,8 %), vendar še vedno znatno nižja kot v obdobju pred krizo. Prikazano gibanje izdatkov je odraz številnih varčevalnih ukrepov, ki so bili v večini držav uvedeni v obdobju finančne krize (OECD/EU, 2018). Zaradi nenehne rasti izdatkov in finančnih pritiskov v zdravstvu večina držav še naprej išče in uvaja številne reforme in ukrepe za obvladovanje zdravstvenih izdatkov v prihodnosti. Ukrepe za obvladovanje izdatkov v zdravstvu lahko delimo na ukrepe, ki vplivajo na ponudbo, ukrepe, ki vplivajo na povpraševanje, ter ukrepe, ki vplivajo na upravljanje, koordinacijo in financiranje zdravstvenega sistema (OECD, 2015, str. 136 in 138).

Prva dva ukrepa oziroma reformi, ki lahko vplivata na ponudbo v zdravstvu, sta **reforma plačevanja zdravnikov** (angl. reforms to physician payment mechanisms) in **reforma financiranja zdravstvenih ustanov** (angl. reforms to hospital payment mechanisms). Zdravniki imajo, predvsem v primarnem zdravstvenem varstvu, pomembno vlogo pri odločanju, kako se porablja sredstva za zdravstvo, saj so v mnogih zdravstvenih sistemih oni tisti, ki usmerjajo bolnike in se odločajo o korakih njihove nadaljnje obravnave oziroma zdravljenja. Plačilne sisteme za zdravnike v grobem delimo na plače za zaposlene zdravnike, glavarino in plačilo storitev. Obstajajo dokazi, ki nakazujejo, da so zdravniki s fiksno plačo in zdravniki, ki so plačani na izvedeno storitev, manj motivirani za preudarno uporabo sredstev za obravnavo pacienta kot zdravniki, ki so plačani glede na glavarino. Finančne spodbude in ustrezen plačilni sistem tako lahko pripomorejo k obvladovanju izdatkov v zdravstvu. Reforme financiranja zdravstvenih ustanov, predvsem bolnišnic, lahko na podoben način s spreminjanjem relativne cene zdravstvenih storitev vplivajo na obnašanje ponudnikov. Bolnišnice so največji porabnik sredstev v zdravstvenih sistemih in imajo lahko velik vpliv na skupno omejevanje izdatkov (OECD, 2015, str. 140–141).

Naslednja skupina ukrepov na strani ponudbe so **reforme, ki spodbujajo konkurenco med ponudniki zdravstvenih storitev** (angl. reforms to promote competition among providers). Zaradi večje konkurence ponudniki zdravstvenih storitev stremijo k povečanju učinkovitosti in hkrati izboljšanju storitev, kar posledično doprinese k obvladovanju izdatkov (OECD, 2015, str. 142). Prav tako lahko na izdatke vpliva konkurenca med zavarovalnicami, kot kažejo izkušnje v državah, kot so Nizozemska, Nemčija, Švica in ZDA. Pri tem lahko

pripomorejo **reforme, ki spodbujajo selektivne pogodbe med bolnišnicami in zavarovalnicami ter konkurenco med plačniki** (angl. reforms to promote selective contracting and competition among purchasers). V zdravstvenih sistemih, ki temeljijo na sistemu regulirane konkurence (angl. managed competition), zavarovalnice postanejo kupci zdravstvenih storitev v imenu svojih zavarovancev in se trudijo za doseg čim nižjih cen. Zavarovalnice se lahko individualno pogajajo o cenah in sklepajo pogodbe z izvajalci zdravstvenih storitev. Če zavarovalnice sklepajo selektivne pogodbe, to pomeni, da so njihovi zavarovanci upravičeni le do obravnave pri ponudnikih, s katerimi ima zavarovalnica sklenjeno pogodbo. To ponovno vodi v ustvarjanje konkurence med ponudniki zdravstvenih storitev. Do tega pa pride le, če se izvajalci bojijo, da bodo izgubili tržni delež, če ne bodo sklenili pogodb z zavarovalnicami. V takšnih razmerah nastopi tudi konkurenca med zavarovalnicami, saj imajo zavarovanci, če niso zadovoljni ali lahko dobijo boljšo ponudbo drugje, vedno možnost zamenjave zavarovalnice (Bes, Wendel, Curfs, Groenewegen & De Jong, 2013; OECD, 2015, str. 142–143).

Na strani ponudbe se uvajajo tudi **reforme, ki vplivajo na trg zdravil in drugega medicinskega blaga** (angl. reforms to pharmaceutical markets). Eden izmed takih ukrepov je skupna nabava (angl. joint purchasing) in združevanje naročil za zdravila in drugo medicinsko blago. To naj bi omogočilo popuste in rabate s strani proizvajalcev. Hkrati naj bi se zaradi ekonomije obsega znižali administrativni stroški v javnem sektorju. Drug primer ukrepa, ki prek farmacevtske dejavnosti lahko vpliva na omejevanje izdatkov za zdravstvo, je, da se v javno financirani bolnišnični in ambulantni oskrbi uvede obvezna generična zamenjava. To pomeni, da so bolniki upravičeni le do zdravila, ki je najcenejše, če se zdravila razlikujejo le po znamki proizvajalca in so sicer med seboj zamenljiva. Ostala zdravila so dosegljiva zgolj z doplačilom razlike od najnižje cene (OECD, 2015, str. 144). Tudi sicer je spodbujanje trga generičnih zdravil in s tem konkurence za originalna zdravila pogost ukrep, ki vodi v zmanjšanje izdatkov, ne da bi bila ogrožena dobrobit bolnikov. Tako lahko generiki kot alternativa originalnim zdravilom, ki vsebujejo majhne molekule, primerljivo finančno korist prinašajo PBZ kot alternativa originalnim biološkim zdravilom (OECD, 2019, str. 212). Kot že omenjeno v poglavju 1.2, pa prosta zamenjava referenčnih bioloških zdravil s PBZ v večini držav še ni dovoljena.

Sočasno z ostalimi ukrepi, ki vplivajo na ponudbo, so pogosto uvedeni **ukrepi, ki uvajajo zgornjo mejo za izdatke za zdravstvo** (angl. reforms to introduce ceilings on health expenditures). Zgornja meja je lahko postavljena za določeno skupino izdatkov, na primer omejitev sredstev za znotrajbolnišnično oskrbo ali pa je določena skupno za celotne izdatke za zdravstvo. Če se postavi omejitev samo za določeno skupino izdatkov, se lahko zgodi, da se izdatki le prerazporedijo po skupinah, zato je bolj smotrno omejevanje celotnega proračuna za zdravstvo. Ker se ta ukrep pogosto uvaja skupaj z drugimi ukrepi, je težko določiti njegov dejanski učinek na omejevanje izdatkov (OECD, 2015, str. 144–145).

Zadnji izmed ukrepov, ki vplivajo na ponudbo, so **reforme na področju dohodkov zaposlenih v zdravstvenem sektorju in reforme zakonodaje o napakah iz malomarnosti**

(angl. reforms to workforce and malpractice legislation). Prepričanje, da je naraščanje izdatkov v zdravstvu posledica rasti plač zdravstvenih delavcev, je v preteklosti mnoge države spodbudilo, da so uvedle ukrepe, ki so posredno ali neposredno vplivali na izdatke za plače v zdravstvenem sektorju. V nekaterih državah so zato zmanjšali število zdravnikov, a so s tem povzročili, da so zaradi manjše ponudbe zdravstvenih delavcev, njihove plače dodatno narastle. Tudi sicer ni trdnih dokazov, da omejevanje plač v zdravstvenem sektorju pripomore k upočasnjeni rasti izdatkov v zdravstvu. Drug ukrep pri omenjenih reformah pa je omejevanje kazni za napake zaradi malomarnosti. Zaradi strahu pred napako in posledičnim sodnim postopkom naj bi zdravniki pogosto zahtevali teste, postopke ali zdravila, ki za zdravljenje niso potrebni in imajo zanemarljivo dodano vrednost za pacienta. Z namenom, da bi zmanjšali te nepotrebne izdatke, so v nekaterih zveznih državah v ZDA omilili kazni za napake iz malomarnosti. Dokazi o pozitivnih učinkih tega ukrepa na rast izdatkov v zdravstvu so vprašljivi oziroma zelo omejeni (OECD, 2015, str. 145–146).

Poleg ukrepov na strani ponudbe se z namenom obvladovanja rasti izdatkov za zdravstvo uvajajo tudi ukrepi, ki vplivajo na povpraševanje. V mnogih državah OECD morajo bolniki v nekaterih primerih določen delež zdravstvene storitve ali zdravila plačati sami in so tako direktno soudeleženi pri financiranju zdravstvene oskrbe. **Reforme, ki povečujejo udeležnost bolnikov pri sofinanciranju zdravstva** (angl. reforms to expand cost-sharing), naj bi zmanjšale prekomerno uporabo zdravil in zdravstvenih storitev in omilile pritisk na zdravstveni proračun. S tem ukrepom se zdravstvena oskrba za bolnike podraži, kar vodi v manjšo uporabo zdravstvenih storitev in nižje izdatke za javno zdravstvo. Poraba se zmanjša predvsem s strani ljudi z nizkim dohodkom. V nekaterih raziskavah so ugotovili, da tak ukrep povzroči zakasnen dostop do zdravstvene oskrbe in na dolgi rok dejansko vodi v zvišanje in ne v znižanje izdatkov za zdravstvo. Kot odgovor na to so v nekaterih državah uvedli **reforme, ki spodbujajo sklepanje prostovoljnih zdravstvenih zavarovanj pri zasebnih zavarovalnicah** (angl. reforms to encourage private health insurance enrolment). To so dosegli na primer s subvencioniranjem oz. oprostitvijo davkov pri sklepanju prostovoljnih zavarovanj. Tudi ta ukrep se ni izkazal kot preveč učinkovit za zmanjševanje zdravstvenih izdatkov (OECD, 2015, str. 146–147).

Naslednja pomembna skupina ukrepov so **reforme, ki direktno omejujejo povpraševanje z uvedbo vratarske vloge splošnih zdravnikov in vpeljavo seznamov zdravil** (angl. reforms to directly contain demand through the introduction of gatekeeping and drug lists). Vratarska vloga splošnih zdravnikov (angl. gatekeeping) se nanaša na omejevanje dostopa do zdravstvenih storitev na sekundarni ravni zdravstvene oskrbe. Gre za uvedbo sistema, da bolniki lahko dostopajo do specialistov samo po predhodni napotitvi splošnega zdravnika, kar da temu vlogo nekakšnega vratarja. S tem ukrepom se zmanjša število nepotrebni zdravstvenih storitev. Vpeljava seznama zdravil ali formularja je ukrep, kjer je zdravilom, ki so najbolj stroškovno učinkovita, dodeljen prednostni status, kar pomeni, da so lahko izdana brez predhodne odobritve s strani zdravnika. Tako se zavira uporabo dražjih zdravil, za katere obstajajo cenejši ekvivalenti, kar učinkovito pripomore k omejevanju izdatkov za

zdravstvo (OECD, 2015, str. 147–148). Primer tovrstnega ukrepa v Sloveniji je razvrščanje zdravil na recept na liste s strani ZZZS, ki predstavlja način določanja, katera zdravila bodo v celoti ali deloma financirana iz javnih virov (Kos, 2015). Razvrščanje zdravil na liste bomo podrobneje opisali v poglavju 2.2. Ker je vpeljava seznamov zdravil pogosto sočasna z uvedbo drugih ukrepov, kot je na primer že zgoraj omenjen ukrep spodbujanja uporabe generičnih zdravil, je pogosto težko določiti vpliv posameznega ukrepa (OECD, 2015, str. 148).

Države omejujejo izdatke za zdravstvo tudi s spremembami upravljanja zdravstvenih sistemov in institucionalnih ureditev v zdravstvenem sektorju, ki se pogosto uvajajo v sklopu širših makroekonomskih reform (OECD, 2015, str. 149–151). Številne države so poskušale izboljšati učinkovitost uporabe sredstev za zdravstvo z **reformami stopnje centraliziranosti zdravstvenega sistema**. Z decentralizacijo zdravstvenega sistema na subnacionalne ravni naj bi dosegli večjo stroškovno učinkovitost in boljši nadzor nad porabo sredstev. Tak sistem pa se ni izkazal za učinkovitega, zato so mnoge države prešle nazaj na centraliziran zdravstveni sistem. Pogosto vprašanje, ki se poraja ob iskanju ukrepov za omejitev izdatkov v zdravstvu je, če financiranje zdravstvenega sistema že samo po sebi povzroča znatne izdatke. V nekaterih državah so posledično želeli znižati izdatke za zdravstvo z **reformami financiranja zdravstva**. Najpogostejša načina financiranja zdravstvenih sistemov sta financiranje prek splošnih davkov in socialno zavarovanje, ki temelji na obveznih prispevkih, ki so del bruto plač. Velikokrat gre za kombinacijo obeh načinov. V večini primerov se je za bolj učinkovito izkazalo financiranje, ki v večji meri temelji na financiranju prek splošnih davkov (OECD, 2015, str. 149–151).

V zdravstvu je na voljo vedno več novih in dragih tehnologij, ki pospešeno povečujejo izdatke za zdravstvo. Mnoge države so zato uvedle **reforme, ki spodbujajo ocenjevanje zdravstvenih tehnologij**. Nekaterne države so za ta namen ustanovile celo državne agencije, ki ocenjujejo doprinos in ceno novih zdravstvenih tehnologij. Na podlagi tega ovrednotenja in vnaprej postavljenih kriterijev se nato odločijo, ali bo določena nova zdravstvena tehnologija financirana iz javnih sredstev ali ne. Ta ukrep v veliki meri pripomore k uvajanju novih tehnologij, ki prinašajo veliko prednosti za bolnike in ustavlja tehnologije, ki s svojimi učinki ne opravičujejo potrebnih sredstev (OECD, 2015, str. 151–152).

Tudi med ukrepi na ravni upravljanja, koordinacije in financiranja zdravstvenega sistema so pomembni **ukrepi, ki vplivajo na trg zdravil in drugega medicinskega blaga**. Ti ukrepi so uvedeni z namenom znižanja izdatkov za zdravila. Eden izmed tovrstnih ukrepov je določitev najvišje dovoljene cene zdravila, po kateri lahko farmacevtske družbe tržijo zdravila. Drug pogost ukrep je določitev najvišje priznane vrednosti zdravila, ki jo krije zavarovalnica. Najvišja priznana vrednost je določena znotraj skupine zdravil s podobnim terapevtskim učinkom z namenom, da se uporabljajo najbolj stroškovno učinkovita zdravila. Zdravila, ki imajo ceno nad najvišjo priznano vrednostjo, so na voljo ob doplačilu, ki ga navadno krije bolnik (OECD, 2015, str. 148–149). V nekaterih državah, na primer na Nizozemskem, so tak ukrep uvedli tudi pri določenih bioloških zdravilih. S tem spodbujajo

predpisovanje PBZ (Moorkens in drugi, 2017a). Naslednji ukrep, ki vpliva na farmacevtsko dejavnost, je nadzor nad dobičkom farmacevtskih družb – bodisi z reguliranjem pribitka (angl. mark-up adjustments) ali s postavitvijo zgornje meje dovoljenega dobička oz. letne rasti dobička (OECD, 2015, str. 149).

Iz zgoraj prikazanega pregleda ukrepov za obvladovanje izdatkov za zdravstvo izhaja, da je precej ukrepov namenjenih obvladovanju izdatkov za zdravila. Med njimi pomembno vlogo pridobiva tudi uvajanje PBZ. Biološka zdravila so namreč spremenila zdravljenje mnogih bolezni, hkrati pa znatno povečujejo finančno obremenitev zdravstvenih sistemov. Eden izmed pomembnih dejavnikov, ki bo v prihodnosti lahko pripomogel k vzdrževanju finančne vzdržnosti zdravstvenih sistemov, je uporaba PBZ. Tako na evropski kot na državnih ravneh so opazna velika prizadevanja za spodbujanje privzema PBZ in poudarjanja vloge, ki jo imajo PBZ pri zniževanju izdatkov in povečevanju dostopnosti bioloških zdravil. V večini držav so bili tako v preteklih letih uvedeni različni **ukrepi, ki spodbujajo uporabo PBZ**. Prvi korak na evropski ravni je bila uvedba centraliziranega postopka za oceno in odobritev PBZ, kar omogoča, da so vsa PBZ sočasno odobrena v vseh državah članicah. Da bi povečali zaupanje v PBZ, so hkrati povečali transparentnost postopka za njihovo odobritev. Poleg tega je Evropski parlament sprejel resolucijo, v kateri poziva k racionalizaciji postopka odobritve in zmanjšanju regulatornih ovir, ki zavirajo vstop PBZ na trg (IQVIA, 2018a).

Kot že omenjeno in prikazano v poglavju 1.2, imajo tovrstni ukrepi v različnih državah različno težo; med evropskimi državami z vidika privzema PBZ še vedno obstajajo velike razlike. V naslednjem podpoglavju bomo podrobneje prikazali vlogo takih ukrepov v Sloveniji.

## **2.2 Obvladovanje izdatkov za zdravstvo in zdravila v Sloveniji**

Izdatki za zdravstvo naraščajo tudi v Sloveniji. Kot drugod po svetu so tudi v Sloveniji najpomembnejši vzroki za to porast kroničnih degenerativnih bolezni, hiter tehnološki razvoj in staranje prebivalstva (ZZZS, 2019c). Državne institucije se s številnimi ukrepi trudijo obvladovati izdatke in zagotoviti dolgoročno vzdržnost slovenskega zdravstvenega sistema. Slovenski zdravstveni sistem je zasnovan na podlagi Bismarckovega sistema zdravstvenega varstva, ki temelji na načelih obveznega zdravstvenega zavarovanja (v nadaljevanju OZZ) (Gracar, 2019). V OZZ so vključeni vsi državljani; vanj vplačujejo zavarovanci in delodajalci (Kos, 2015).

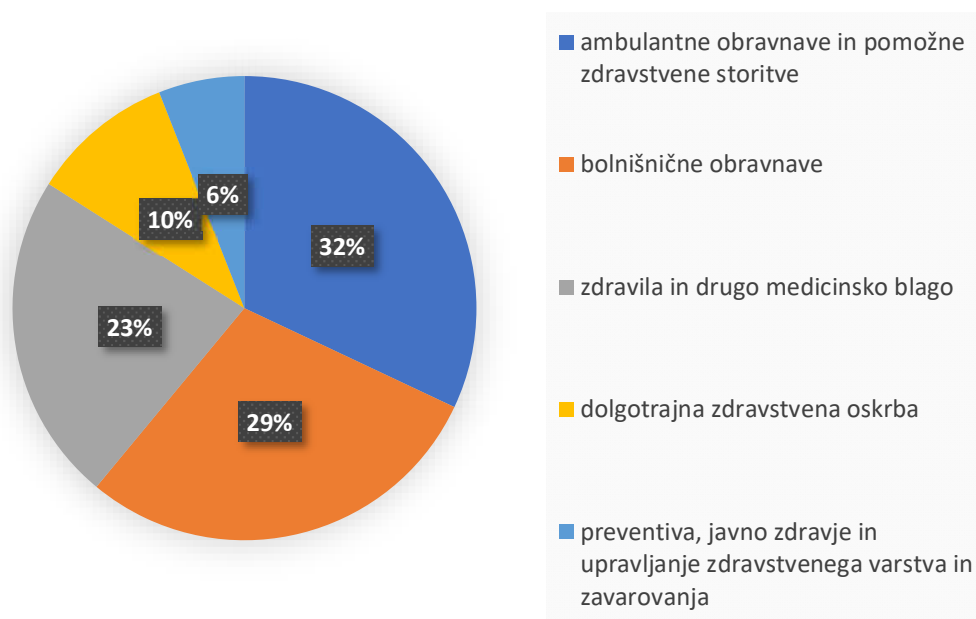
Večine zdravstvenih storitev, zdravil in drugega medicinskega blaga OZZ ne krije v celoti (Došenović Bonča, 2010). Deleži vrednosti za posamezne zdravstvene storitve, ki se krijejo iz OZZ, so navedene v 23. členu Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, Ur. l. RS, št. 72/06 – uradno 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 in 36/19 (v nadaljevanju ZZVZZ), in v določbah Sklepa o določitvi

odstotkov vrednosti zdravstvenih storitev, ki se zagotavljajo v obveznem zdravstvenem zavarovanju, Ur. l. RS, št. 1/13.

Zdravstvene storitve, ki jih OZZ krije v celoti, so na primer nujna medicinska pomoč, kontraceptivi, zdravljenja nalezljivih bolezni, malignih obolenj, duševnih bolezni in obvezna cepljenja. Sicer OZZ navadno krije med 10 in 90 odstotkov polne cene zdravljenja, ostalo pa je predmet doplačila. Doplačila so opravičeni otroci in študentje do 26. leta starosti ter ranljive skupine. Večina slovenskih državljanov (87 % v letu 2015) ima poleg OZZ sklenjeno še dopolnilno prostovoljno zdravstveno zavarovanje (v nadaljevanju PZZ), ki krije potrebna doplačila. Če oseba nima sklenjenega PZZ, mora doplačilo kriti sama (OECD, European Observatory on Health Systems and Policies, 2017).

V letu 2017 so tekoči izdatki za zdravstvo v Sloveniji znašali 3.520 milijonov EUR, kar znaša 8,19 % BDP. Od tega je bila slaba tretjina (27,8 %) izdatkov financirana iz zasebnih virov, preostalih 72,2 % pa iz javnih virov (SURS, 2019). Na sliki 5 je prikazana struktura izdatkov v zdravstvu po namenih leta 2017 v Sloveniji po metodologiji nacionalnih zdravstvenih računov. Največji delež izdatkov je bil tako kot v večini držav OECD, kar smo pokazali v poglavju 2.1, namenjen ambulantni obravnavi in pomožnim storitvam (32 %). Tem izdatkom so po deležu v celotni strukturi izdatkov sledili izdatki za bolnišnične obravnave (29 %). Izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago so predstavljali 23 % celotnih izdatkov za zdravstvo v Sloveniji (OECD, 2019, str. 161). Tekoči izdatki za zdravstvo so od leta 2016 do leta 2017 narasli za 2,9 % (SURS, 2019).

*Slika 5: Struktura izdatkov po namenih v Sloveniji v letu 2017*

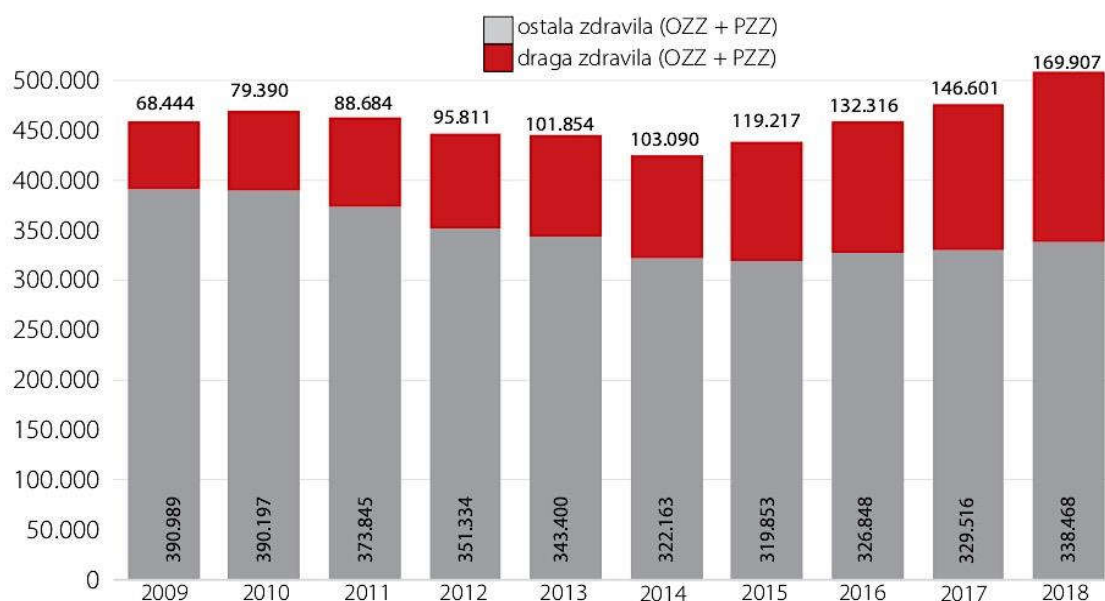


*Vir: OECD (2019).*

Kot kaže slika 5, so izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago pomemben del izdatkov za zdravstvo, a opozoriti je treba, da mednarodno primerljivi podatki za zdravila in drugo medicinsko blago po metodologiji nacionalnih zdravstvenih računov sicer obsegajo vse izdatke ne glede na vir, torej javne in zasebne izdatke, a zgolj za zdravila na recept in brez recepta, torej za zdravila, ki jih bolniki dobijo zunaj zdravstvenih ustanov (angl. outpatient/retail pharmaceuticals) (OECD, Eurostat and World Health Organization, 2017, str. 97).

Leta 2018 so odhodki OZZ za zdravila in živila na zeleni recept znašali 331 milijonov EUR, kar je 6,1 % več kot leta 2017 (ZZZS, 2019d, str. 48–51; ZZZS, 2018, str. 19–33). Celotni odhodki OZZ in PZZ za zdravila na zeleni recept so v istem obdobju narasli za 6,8 % in so v letu 2018 znašali 508 milijonov EUR. Kot je opazno s slike 6, je rast izdatkov za draga zdravila na recept – to je za zdravila, ki letno stanejo več kot 2.000 EUR za zdravljenje enega bolnika, še posebej izrazita. Delež izdatkov za draga zdravila v skupnih izdatkih OZZ in PZZ za zdravila na recept je v letu 2009 znašal 14,9 %, v letu 2018 pa že 33,4 %. Izdatki za draga zdravila na recept so se od leta 2009 do 2018 povečali za skoraj 2,5-krat in so leta 2018 znašali skoraj 170 milijonov EUR (ZZZS, 2019d, str. 48–51).

Slika 6: Izdatki OZZ in PZZ za zdravila na recept v tisoč EUR v obdobju od 2009 do 2018



Vir: ZZZS (2019d).

Visoka rast izdatkov je značilna tudi za zdravila s seznama B (ZZZS, 2019d, str. 50). To so bolnišnična zdravila, ki v priporočenem odmerku stanejo več kot 5.000 EUR na bolnika na leto (ZZZS, 2019e). Ker gre za zdravila, ki jih bolniki dobijo v času hospitalizacije in bivanja v bolnišnici, izdatki za ta zdravila tudi niso zajeti v izdatkih za zdravila in drugo medicinsko blago na sliki 5. Izdatki OZZ za zdravila s seznama B so v letu 2018 znašali 90 milijonov EUR, kar je 35,3 % več kot v letu 2017. Do take rasti izdatkov za zdravila s seznama B je prišlo predvsem zaradi pogostejše uporabe imunoterapije za zdravljenje malignih obolenj,



vpeljave zdravila za otroke s spinalno mišično atrofijo, novih tarčnih zdravil in splošno pogostejše uporabe zdravil s tega seznama (ZZZS, 2019d, str. 50).

ZZZS razvršča ampulirana in druga zdravila, ki se uporabljajo izključno ambulantno, na seznam A. Zdravila s seznama A, tako kot zdravila s seznama B, zdravstvene ustanove obračunavajo kot ločeno zaračunljiv material. V letu 2018 so izdatki OZZ za zdravila s seznama A znašali 3,5 % več kot v letu 2017, in sicer 20 milijonov EUR. Celotni izdatki OZZ, ki poleg zdravil na recept ter zdravil s seznamov A in B vključujejo še krvne pripravke, cepiva, zdravila v centrih za odvisnosti ter povračila za nerazvrščena zdravila, so v letu 2018 znašali 456 milijonov EUR, kar je 9,7 % več kot v letu prej (ZZZS, 2019d, str. 50).

ZZZS rast izdatkov za zdravila obvladuje z različnimi ukrepi (ZZZS, 2019d). Sistemski ukrepi za obvladovanje rasti odhodkov za zdravila so (Fürst, 2018):

- dovoljenje za promet in registracija,
- razvrščanje zdravil na liste,
- cenovna politika,
- skupine medsebojno zamenljivih zdravil,
- terapevtske skupine zdravil,
- omejitve predpisovanja,
- izboljševanje kakovosti predpisovanja,
- izobraževanje prebivalstva.

Vsako zdravilo v EU mora pred prihodom na trg od pristojnih oblasti pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. Evropska zakonodaja opredeljuje štiri različne registracijske postopke za pridobitev dovoljenja za promet – centraliziran postopek, postopek z medsebojnim priznavanjem, decentraliziran postopek in nacionalni postopek (JAZMP, 2017b). Centraliziran postopek omogoča, da proizvajalec z enim postopkom pridobi dovoljenje za promet z zdravilom v vseh članicah EU hkrati. Vrednotenje vlog za centraliziran postopek pridobitve dovoljenja za promet je v pristojnosti agencije EMA, dovoljenje pa izda Evropska komisija. Za določena zdravila, kot so na primer zdravila, ki so pridobljena z biotehnološkimi postopki in zdravila sirote, je centraliziran postopek obvezen. Postopek z medsebojnim priznavanjem se uporabi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, ki so predhodno že pridobila dovoljenje za promet v drugi državi članici EU. Decentraliziran postopek je postopek, ki omogoča pridobitev dovoljenja za promet za zdravila, ki niso odobrena še v nobeni državi članici EU. Omogoča, da se postopek pridobitve dovoljenja za promet prične v več državah članicah EU hkrati ob tem, da je ena država referenčna, ostale pa so zadevne države članice. Nacionalni postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, ki se bodo tržila le v Sloveniji in za katera ni predpisan centraliziran postopek.

Po registraciji so zdravila, ki se predpisujejo na recept in za katera je vložen predlog za razvrstitev, razvrščena na liste. ZZZS v skladu s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo,

Ur. l. RS, št. 35/13 (v nadaljevanju Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo), ta zdravila razvršča na pozitivno in vmesno listo. Razvrstitev zdravila na listo določa, kolikšen delež cene zdravila krije OZZ (Kostnapfel & Albrecht, 2019). Če zdravilo, ki se predpisuje na recept, po predlogu za razvrstitev ni razvrščeno na nobeno od omenjenih list, gre za nerazvrščeno zdravilo. Ta zdravila se lahko predpisujejo na beli recept, ki je samoplačniški. Zdravila na pozitivni listi z oznako P100 se v celoti krijejo iz OZZ, zdravila na pozitivni listi z oznako P70 se krijejo v 70 % deležu in zdravila na vmesni listi z oznako V se krijejo v 10 % deležu iz OZZ (ZZZS, 2019f).

Kot že omenjeno v tem poglavju, ZZZS poleg zdravil, ki se predpisujejo na recept, razvršča tudi ampulirana in druga zdravila, ki se uporabljajo izključno ambulantno na seznam A in draga bolnišnična zdravila na seznam B. Oktobra 2019 je bilo na seznam B uvrščenih 188 zdravil. Med njimi prevladujejo zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji ter zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov. Ta zdravila skupno predstavljajo 94 % vseh zdravil iz seznama B. Na seznam A je bilo oktobra 2019 uvrščenih 119 zdravil, ki pa so namenjena zdravljenju različnih bolezni in stanj (MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ, 2019). Namen obeh seznamov je boljši pregled nad porabo in stroški predvsem dragih zdravil (Kos, 2015).

Cene zdravil, ki se financirajo iz javnih sredstev, so v Sloveniji regulirane; regulacija je v pristojnosti JAZMP. JAZMP določi proizvajalčev element cene (v nadaljevanju PEC), ki je osnova za oblikovanje najvišje dovoljene cene (v nadaljevanju NDC). PEC se določi na podlagi cen zdravil v treh referenčnih državah – Avstriji, Nemčiji in Franciji (JAZMP, 2017c). Gre za sistem zunanjih referenčnih cen, ki je sicer tudi najpogostejša cenovna politika v Evropi (Pristavec Đogić, 2013). Postopek določanja cen v Sloveniji opredeljuje Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, Ur. l. RS št. 32/15, 15/16, 19/18 in 11/19 (v nadaljevanju Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini). NDC predstavlja zgornjo omejitev za ceno zdravila; dobavitelji, kupci in plačniki se nato lahko dogovorijo za nižjo ceno (JAZMP, 2017c).

ZZZS se kot plačnik neprestano pogaja s farmacevtskimi družbami in sklepa dogovore o cenah zdravil. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo določa naslednje možnosti dogovorov o ceni zdravila:

- dogovorjeno ceno zdravila,
- popust ali rabat,
- razmerje cena zdravila – obseg prodaje zdravila,
- povračilo prekoračenih izdatkov za zdravilo,
- delitev tveganja.

S krovnimi dogovori s farmacevtskimi družbami za cene originalnih zdravil ZZZS v povprečju dosega 9 % nižje cene od NDC (ZZZS, 2018, str. 20). Zaradi sklenjenih dogovorov je ZZZS v letu 2018 prejel 13 milijonov EUR povrnjenih sredstev, kar je 52 %

več kot v letu prej. Ob upoštevanju povrnjenih sredstev je bila rast celotnih izdatkov OZZ za zdravila v letu 2018 le 8,8 % in ne 9,7 % (ZZZS, 2019d, str. 50).

Naslednja pomembna ukrepa, ki omejujeta izdatke za zdravila, sta sistem medsebojno zamenljivih zdravil in sistem terapevtskih skupin zdravil. Sistem medsebojno zamenljivih zdravil je bil v Sloveniji uveden leta 2003. Medsebojno zamenljiva zdravila (v nadaljevanju MZZ) so zdravila, ki imajo enako učinkovino, jakost in farmacevtsko obliko ter posledično tudi enako učinkovitost, varnost in kakovost (ZZZS, 2019b). Ker imajo taka zdravila enak klinični učinek, zdravstveno zavarovanje krije stroške zdravila le do najvišje priznane vrednosti (v nadaljevanju NPV). To je vrednost, za katero je možno dobiti najcenejše zdravilo s seznama medsebojno zamenljivih zdravil, ki je imelo v preteklem mesecu vsaj 0,5-odstoten tržni delež. Ostala zdravila, ki imajo ceno višjo od NPV, so zavarovancem dosegljiva z doplačilom razlike (Kos, 2015). S tem ukrepom so možni veliki prihranki, ne da bi bila poslabšana kakovost zdravljenja bolnikov (ZZZS, 2019b). V letu 2018 je seznam medsebojno zamenljivih zdravil vključeval 128 skupin in 1.009 zdravil (ZZZS, 2019d, str. 51).

Sistem terapevtskih skupin zdravil je bil v Sloveniji vpeljan leta 2013. Terapevtske skupine zdravil vključujejo zdravila, ki ne vsebujejo enakih učinkovin, a se uporabljajo za zdravljenje istih bolezni ali stanj. Leta 2018 je bilo v Sloveniji v veljavi 14 različnih terapevtskih skupin zdravil, ki so vsebovale 508 zdravil (ZZZS, 2019d, str. 51). Med temi terapevtskimi skupinami zdravil so bile 3, ki vključujejo PBZ, in sicer PBZ z učinkovinami filgrastim, pegfilgrastim in somatropin (ZZZS, 2018, str. 3). Znotraj terapevtskih skupin zdravil se prav tako določi NPV in ta predstavlja najvišjo ceno, ki jo krije zdravstveno zavarovanje za zdravljenje določene terapevtske indikacije. NPV je določena na osnovi zdravila, ki ima najboljše razmerje med ceno in učinki zdravljenja. Osnova za določitev NPV so lahko le zdravila, ki se pogosto predpisujejo za zdravljenje dotične indikacije (ZZZS, 2019g). Oktobra 2018 so bili letni prihranki zaradi uvedbe terapevtskih skupin 30,3 milijona EUR (Rednak, 2018a).

Omejitev predpisovanja zdravil je ZZZS kot ukrep za obvladovanje izdatkov za zdravila uvedel že leta 2001 (Fürst, 2017). Omejitev predpisovanja pomeni, da se zdravilo lahko izda v breme OZZ le v določenih primerih. Ta ukrep je bil uveden, saj imajo nekatera zdravila višjo ceno, medtem ko boljši terapevtski učinek dosežejo le v določenih primerih. Omejitve so različne. Primer omejitve predpisovanja je, da izbrana zdravila lahko predpisujejo le specialisti določene stroke. Drug primer je, da se nekatera zdravila lahko predpišejo na zeleni recept le ob pridružitvi določenih bolezenskih stanj ali pri pojavu neželenih učinkov. Nekatera zdravila pa imajo tako omejitev, da se lahko predpišejo le otrokom (Fürst, 2019). V letu 2002 je ZZZS kot dodaten ukrep uvedel nadzore nad predpisovanjem zdravil (Fürst, 2017).

Zadnja dva ukrepa, ki smo ju navedli v naboru sistemskih ukrepov za obvladovanje rasti odhodkov za zdravila, to sta izboljševanje kakovosti predpisovanja zdravil in izobraževanje

prebivalstva, vodita v bolj racionalno predpisovanje in uporabo zdravil. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je na svetu več kot polovica zdravil neustrezno predpisanih, izdanih ali prodanih in hkrati polovica bolnikov zdravila napačno uporablja (WHO, brez datuma a). Nekakovostno predpisovanje zdravil navadno prinese dodatne nepotrebne stroške, hkrati pa lahko povzroči podaljšanje ali celo poslabšanje bolezni (Drinovec, 2006). Enako velja za napačno jemanje zdravil, zato je za uspešnost terapije in obvladovanje stroškov ključnega pomena ustrezna informiranost bolnikov, ki je predpogoj za pravilno uporabo zdravil in bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju (Janežič & Kos, 2015).

Kot smo prikazali, je v veljavi že mnogo ukrepov za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila. Zaradi številnih in neprestanih novosti na trgu zdravil, ki imajo večinoma zelo visoke cene, je obvladovanje teh odhodkov vse težje. Zato se pričakuje, da bodo za zagotovitev vzdržnosti zdravstvenih sistemov v prihodnosti potrebni dodatni, novi ukrepi (Rednak, 2018b). Prim. mag. Fürst, vodja oddelka za zdravila na ZZZS trdi, da bi bilo za obvladovanje stroškov za zdravila pomembno, da bi se povečal tržni delež PBZ, ki je bil v Slovenij avgusta 2019 le 0,8 % (Bošnjak, 2019).

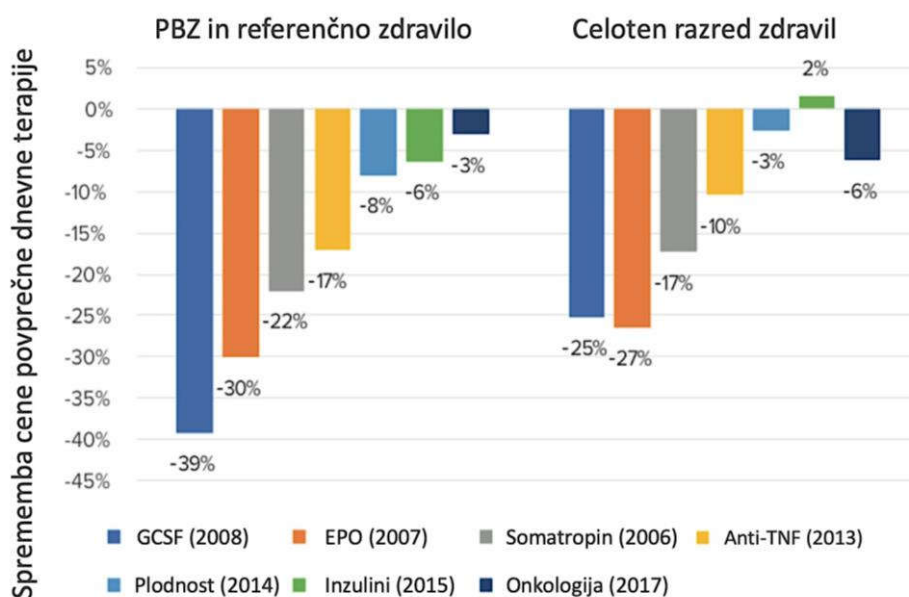
### **2.3 Vloga in dileme glede uvajanja podobnih bioloških zdravil z namenom obvladovanja rasti izdatkov za zdravila**

Kot omenjeno v poglavju 1.1, prihod PBZ na trg ustvarja konkurenco in spodbuja znižanje cen bioloških zdravil. V raziskavah, kjer so proučevali vpliv konkurence PBZ v Evropi (IQVIA, 2018b), so ugotovili, da povečana konkurenca, ki je posledica uvajanja PBZ, ne vpliva zgolj na ceno referenčnega biološkega zdravila, pač pa pogosto zniža ceno širše skupine zdravil, kar je prikazano na sliki 7.

Rezultati raziskave so pokazali, da je bil vpliv prihoda PBZ na znižanje cen v določenem razredu zdravil v nekaterih primerih skoraj tako velik kot vpliv na znižanje cene referenčnega zdravila. V tej raziskavi so razred zdravil predstavljala zdravila iz iste terapevtske skupine, ki imajo podoben način delovanja in so namenjena za podobne indikacije kot proučevano PBZ. V razred epoetini (EPO) so bili na primer vključeni epoetin alfa, beta, theta, zeta, darbepoetin alfa in metoksipolietilenglikol epoetin beta, v razred onkologija pa so bila na poleg zdravil z rituksimabom, ki vključujejo PBZ, vključena še zdravila z učinkovinama obinutuzumab in ofatumumab.

Primer, ko je prihod PBZ močno vplival na ceno celotnega razreda zdravil, je prihod PBZ z epoetinom na Portugalsko, ki je povzročil padec cene celotnega razreda epoetinov za 66 %. Znižanje cen terapij zaradi prihoda PBZ se med posameznimi evropskimi državami močno razlikuje; kljub temu je cena PBZ dosledno nižja v primerjavi s ceno referenčnega zdravila. Razlike med državami so v veliki meri odvisne od časa, ki je minil od prihoda PBZ na trg (IQVIA, 2018b).

Slika 7: Sprememba cene povprečne dnevne terapije od leta pred uvedbo PBZ do leta 2017 za različna terapevtska področja



Legenda: GCSF – granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (angl. granulocyte-colony stimulating factor), EPO – epoetini

Opomba: V študijo so bile vključene naslednje države: Avstrija, Belgija, Bolgarija, Češka, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija, Švedska, Švica, Združeno kraljestvo. V oklepaju je navedena letnica uvedbe PBZ.

Prirjeno po IQVIA (2018b).

V isti raziskavi (IQVIA, 2018b) so ugotovili, da je povezava med količinskim tržnim deležem PBZ in znižanjem cene dnevne terapije na dotičnem terapevtskem področju šibka. Prihod PBZ na trg zniža ceno referenčnega zdravila, četudi je prodaja PBZ zelo nizka. Znižanje cene je lahko posledica državnih intervencij ali poslovnih odločitev proizvajalcev. Čeprav ni nujno, da se PBZ uspešno prodajajo, je prihod le-teh na trg zelo pomemben za ustvarjanje konkurenčnega okolja. Pomembno je, da se na državni ravni spodbuja uporabo PBZ, saj bo v primeru, če bo poraba PBZ slaba, teh v prihodnosti vse manj, s tem pa bo tudi manjše zniževanje cen referenčnih zdravil (IQVIA, 2018b).

Uvajanje PBZ ima tako lahko pomembno vlogo pri soočanju s finančnimi izzivi večine zdravstvenih sistemov. Po ocenah agencije IQVIA naj bi PBZ med letoma 2016 in 2020 omogočila več kot 10 milijard EUR prihrankov zgolj v državah EU5, to je v Franciji, Nemčiji, Italiji, Španiji in Združenem kraljestvu. PBZ predstavljajo možnost za zmanjšanje finančnih obremenitev zdravstvenih sistemov in hkrati možnost za prerazporeditev sredstev

na primer za financiranje novih inovativnih terapij. Poleg tega dostopnost PBZ omogoča zdravnikom večjo izbiro in hkrati izboljšuje dosegljivost bioloških zdravil za bolnike (IQVIA, 2018a).

Kot že omenjeno v poglavju 1.1, PBZ niso identična originalnim biološkim zdravilom. To pa je razlog, da v strokovni javnosti po svetu stališča glede varnosti menjave referenčnih bioloških zdravil s PBZ niso enotna. Strokovnjaki, ki odsvetujejo tovrstne zamenjave, trdijo, da zamenjava referenčnega zdravila s PBZ pri bolnikih, ki se že zdravijo z referenčnim zdravilom, lahko izzove hude neželene učinke. Sklicujejo se na možnost pojava imunogene reakcije, ki je lahko življenje ogrožajoča. Proizvajalci PBZ imajo vedno nekoliko drugačen proizvodni proces kot proizvajalci referenčnega zdravila, saj le-ta ni razkrit; iz tega tudi izvirajo neizogibne razlike med referenčnim zdravilom in PBZ (O'Callaghan, Barry, Bermingham, Morris & Griffin, 2018).

Nasprotniki zamenjevanja referenčnih zdravil s PBZ se najpogosteje sklicujejo na primer, ko so spremembe v farmacevtski formulaciji originalnega biološkega zdravila z epoetinom pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo povzročile povečano pogostost imunogene reakcije, ki je povzročila čisto aplazijo rdečih krvničk, kar je hud neželen učinek. Čeprav se ta primer pogosto uporablja kot argument proti zamenjavanju referenčnih zdravil s PBZ, pa je bolj primeren za prikaz tega, kako kakovost zdravila vpliva na imunogenost in kako imajo lahko v redkih primerih spremembe proizvodnega procesa negativne posledice na imunogenost. Takšna tveganja torej obstajajo pri vseh bioloških zdravilih in ne le pri PBZ. Regulativno mnenje v EU je, da so možnosti za pojav imunogene reakcije ob zamenjavi referenčnega zdravila s PBZ majhne, razen če je PBZ slabše kakovosti kot referenčno zdravilo. V EU so PBZ strogo regulirana, zato sta slabša kakovost zdravila in z njo pojav imunogene reakcije ob zamenjavi zelo malo verjetna (O'Callaghan, Barry, Bermingham, Morris & Griffin, 2018).

Poleg tega ima EU dobro uveljavljen sistem za spremljanje, poročanje, ocenjevanje in preprečevanje neželenih učinkov za vsa zdravila, vključno z biološkimi zdravili. Pristojne organizacije nenehno ocenjujejo razmerje med koristjo in tveganjem za vsa zdravila in sprejemajo potrebne regulativne ukrepe za varovanje javnega zdravja. Za spremljanje varnosti PBZ veljajo iste zahteve kot za vsa biološka zdravila. V prvih desetih letih trženja PBZ v EU ni bilo nobeno zdravilo umaknjeno ali suspendirano zaradi razlogov, povezanih z učinkovitostjo ali varnostjo zdravila (EMA/EC, 2019). Hkrati so v mnogih študijah, ki so preiskovale vpliv zamenjave referenčnega zdravila s PBZ, dokazali, da zamenjava ni povzročila sprememb v varnosti zdravljenja, učinkovitosti zdravljenja ali imunogenosti. Iz tega sledi, da je strah pred zamenjavo referenčnega zdravila s PBZ v mnogih primerih neupravičen in da zamenjava ne predstavlja povečanega tveganja za bolnika. Potrebno pa je več raziskav, ki bodo preiskovale mnogokratne zamenjave in ne le enkratno menjavo referenčnega s PBZ (O'Callaghan, Barry, Bermingham, Morris & Griffin, 2018).

V EU se o zamenljivosti referenčnih zdravil in PBZ odloča na državni ravni, torej se vsaka država članica o tem odloča samostojno (O'Callaghan, Barry, Bermingham, Morris & Griffin, 2018). Tako kot v večini evropskih držav tudi v Sloveniji prosta zamenjava referenčnih zdravil s PBZ ni dovoljena (OECD/EU, 2018, str. 68). Sicer JAZMP podpira uvajanje in uporabo PBZ (JAZMP, 2014). JAZMP je v odgovoru na vprašanja Mednarodnega foruma znanstveno raziskovalnih farmacevtskih družb (GIZ) o uvajanju podobnih bioloških zdravil (2014) zapisal: »JAZMP meni, da je zagotavljanje varnosti bolnikov ključnega pomena, zato mora biti odločitev o zdravljenju bolnika z RBZ [referenčno biološko zdravilo] ali PBZ sprejeta na osnovi presoje zdravstvenega delavca, ki je pooblaščen za predpisovanje zdravil. Ta presoja mora vsebovati strokovne in sistemske elemente. Enako velja za preklap z RBZ na PBZ in obratno. [...] Odločitev o njihovi uporabi oz. njihovo zamenjevanje (terapevtski preklap) lahko poteka v le v kliničnem oz. ambulantnem okolju in mora biti predmet medicinske obravnave vsakega posameznega bolnika. Hkrati pa bi morala biti izvedena v skladu z institucionalnimi in nacionalnimi usmeritvami glede umeščanja PBZ na specifičnih področjih farmakoterapije in biti mednarodno primerljiva.« Slovenski regulatorni organi torej podpirajo uporabo PBZ, odločitev o uporabi PBZ pa je predmet individualnega dogovora med zdravnikom in bolnikom.

Ob izvajanju intervjujev z zdravniki in strokovnjaki s področja zdravil smo ugotovili, da so v Sloveniji mnenja o zamenljivosti bioloških zdravil deljena. Prof. dr. Matija Tomšič tako kot prim. mag. Jurij Fürst verjameta, da je zamenjevanje PBZ in referenčnih zdravil sprejemljivo. Oba pa se strinjata, da je pogosto menjavanje zdravil neprijetno za bolnike, saj se mora na vsako novo zdravilo bolnik navaditi. Hkrati zamenjava zdravila običajno prinese tudi nov način apliciranja, kar pomeni, da se mora ob vsaki menjavi zdravila bolnik naučiti novo zdravilo uporabljati. Na drugi strani prof. dr. Igor Locatelli meni, da prosto zamenjevanje bioloških zdravil trenutno še ne bi bilo ustrezno, saj še ni dovolj raziskav in dokazov, ki bi to podpirali. Dr. Simona Borštnar trdi, da priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo (angl. European society for medical oncology, ESMO) ne priporočajo avtomatičnega zamenjevanja bioloških zdravil in na Onkološkem inštitutu se s temi priporočili strinjajo ter jim sledijo. Prav tako dr. Andrej Janžič in mag. Andreja Jerina menita, da sistem MZZ za biološka zdravila ne bi bil ustrezen, saj bi to lahko pomenilo zelo pogoste menjave zdravil, kar bi potencialno lahko privedlo do imunogenosti. Čeprav so glede prostega zamenjevanja bioloških zdravil mnenja deljena, pa večina intervjuvancev verjame, da imajo PBZ in referenčna zdravila enako kakovost, varnost in učinkovitost in zato podpirajo ureditev, ki bi določala, da se novim bolnikom vedno uvede tisti trenutek najcenejše biološko zdravilo. V naslednjem poglavju bomo podrobneje predstavili in analizirali trg PBZ v Sloveniji, s poudarkom na PBZ, ki se predpisujejo na recept.

### **3 PREGLED TRGA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI S Poudarkom NA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVILIH NA RECEPT**

Oktober 2019 je bilo na evropski ravni preko agencije EMA odobrenih 53 različnih PBZ (EMA, 2019b). Ker so skoraj vsa odobrena PBZ proteinske molekule, ki so bile izdelane z biotehnološkimi procesi, so morala pridobiti dovoljenje za promet s centraliziranim postopkom. To pomeni, da so pridobila dovoljenje za promet v vseh državah EU, kar vključuje Slovenijo. Izjema so heparini z nizko molekulsko maso, ki so pridobljeni z izolacijo iz živalskega tkiva in bi lahko pridobili dovoljenje za promet zgolj na državni ravni (EMA/EC, 2019). Zdravilo Inhixa, ki je PBZ s heparini z nizko molekulsko maso, je bilo kljub temu registrirano po centraliziranem postopku in je vključeno na seznam PBZ, odobrenih preko agencije EMA (EMA, 2019b).

Oktober 2019 so bila v EU odobrena PBZ s 15 različnimi učinkovinami, ki jih lahko razdelimo v 5 skupin (EMA/EC, 2019):

- heparini z nizko molekulsko maso (natrijev enoksaparinat),
- rastni faktorji (epoetin, filgrastim, pegfilgrastim),
- hormoni (folitropin alfa, inzulin glargin, somatropin, teriparatid, inzulin lispro),
- fuzijski proteini (etanercept) in
- monoklonska protitelesa (adalimumab, infliksimab, rituksimab, bevacizumab, trastuzumab).

Omenjena zdravila imajo dovoljenje za promet z zdravilom v Sloveniji, vendar to ne pomeni, da so vsa ta zdravila dejansko prisotna na slovenskem trgu. Za določitev PBZ, ki so dostopna v Sloveniji, smo uporabili CBZ, ki je osrednja nacionalna referenčna zbirka podatkov o zdravilih v Sloveniji (JAZMP, 2017d). Z iskanjem zdravil, ki so bila označena kot PBZ in kot trenutno prisotna na slovenskem trgu, smo določili 20 različnih PBZ, ki so bila prisotna na slovenskem trgu oktobra 2019 (MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ, 2019). Ker so nekateri podatki v CBZ pomanjkljivi, smo za kontrolo prosili še JAZMP za seznam vseh PBZ, ki so bila oktobra 2019 dostopna v Sloveniji. Posredovali so seznam vseh 53 PBZ, ki so bila odobrena s strani agencije EMA, na katerem je bilo 25 označenih, kot da so prisotna na slovenskem trgu. Dve PBZ (Ogivri in Terrosa), ki sta bili označeni v CBZ kot prisotni na slovenskem trgu, sta bili na seznamu JAZMP označeni, kot da nista prisotni na slovenskem trgu. V nalogi izhajamo iz seznama, ki smo ga pridobili od JAZMP (JAZMP, 2019a), in tako upoštevamo seznam 25 PBZ, ki jih prikazuje tudi tabela 2.

Dodatno smo za primerjavo JAZMP zaprosili še za seznam vseh bioloških zdravil. Glede na podatke, ki smo jih prejeli od JAZMP, je bilo decembra 2019 v Sloveniji 260 različnih bioloških zdravil, za katera so imetniki dovoljenja za promet zaprosili za nacionalni identifikator zdravila, kar je nujen pogoj za prihod zdravila na slovenski trg. Ta seznam torej vključuje več zdravil, kot jih je dejansko prisotnih na slovenskem trgu. Med 260 biološkimi



zdravili s tega seznama je bilo 40 PBZ (JAZMP, 2019b). Torej so v Sloveniji za 40 PBZ zaprosili za nacionalni identifikator zdravila, od teh pa jih je 25 dejansko prisotnih na trgu.

Tabela 2: PBZ dostopna v Sloveniji (oktober 2019)

<i>Ime zdravila</i>	<i>Zdravilna učinkovina</i>	<i>Imetnik dovoljenja za promet</i>
<b>ATC: A10 - Zdravila za zdravljenje diabetesa</b>		
Abasaglar	inzulin glargin	Eli Lilly Nederland BV
<b>ATC: B03 - Zdravila za zdravljenje slabokrvnosti</b>		
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH
<b>ATC: G03 - Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil</b>		
Bemfolo	folitropin alfa	Gedeon Richter Plc.
Ovaleap	folitropin alfa	Theramex Ireland Limited
<b>ATC: H01 - Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine</b>		
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH
<b>ATC: L01 - Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)</b>		
Blitzima	rituksimab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Rixathon	rituksimab	Sandoz GmbH
Herzuma	trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Kanjinti	trastuzumab	Amgen Europe B.V.
<b>ATC: L03 - Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti</b>		
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare S.L.U.
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH
Pelgraz	pegfilgrastim	Accord Healthcare S.L.U.
Ziextenzo	pegfilgrastim	Sandoz GmbH
<b>ATC: L04 - Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti</b>		
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis NL B.V.
Flixabi	infliksimab	Samsung Bioepis NL B.V.
Inflectra	infliksimab	Pfizer Europe MA EEIG
Remsima	infliksimab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Zessly	infliksimab	Sandoz GmbH
Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.
Hulio	adalimumab	Mylan S.A.S.
Hyrimoz	adalimumab	Sandoz GmbH
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis NL B.V.
Idacio	adalimumab	Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Vir: JAZMP (2019a).

V tabeli 2 so naštet PBZ, ki so bila prisotna na slovenskem trgu oktobra 2019, vključno z zdravilnimi učinkovinami in anatomsko-terapevtsko-kemično (v nadaljevanju ATC) klasifikacijo. ATC klasifikacija je mednarodni sistem, ki razporeja zdravila v skupine na podlagi njihovih lastnosti z namenom lažjih raziskav in mednarodnih primerjav porabe zdravil (JAZMP, 2017e). Kot omenjeno, je bilo v Sloveniji oktobra 2019 dostopnih 25 različnih PBZ; ta so vsebovala 11 različnih zdravilnih učinkovin. Največ različnih PBZ je bilo dostopnih iz ATC skupine L – to so zdravila z delovanjem na novotvorbe, zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti in zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Dostop do teh 25 PBZ je urejen na različne načine. Oktobra 2019 je bilo v lekarnah na recept dostopnih 15 PBZ, in sicer PBZ, ki vključujejo učinkovine inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, pegfilgrastim, etanercept ali adalimumab. Na seznam B je bilo razvrščenih 8 PBZ. To so zdravila z učinkovinami rituskimab, trastuzumab in infliksimab. Zdravila z učinkovino folitropin alfa v času prejema podatkov od JAZMP nista bili razvrščeni na nobeno od list in na noben seznam; v letu 2020 sta razvrščeni na seznam A.

Podrobni podatki o porabi in izdatkih za posamezna zdravila so javno dostopni le za zdravila, ki so izdana na recept v breme zdravstvenega zavarovanja. Podatki o porabi zdravil s seznama A in s seznama B so dostopni v publikaciji Bilten Recept. Te publikacije pa ne vsebujejo podatkov o porabi in izdatkih za posamezna zdravila, pač pa le za posamezne učinkovine, torej skupno za vsa zdravila z določeno učinkovino. To onemogoča analizo in primerjavo porabe in cene med različnimi zdravili, kar posledično onemogoča razlikovanje med referenčnimi zdravili in PBZ.

Primerjali pa smo lahko vrednost trga zdravil, ki vsebujejo učinkovine, za katere so dosegljiva PBZ na recept in vrednost trga zdravil z učinkovinami, za katere so dosegljiva PBZ s seznama B. Vrednost posameznega trga smo izračunali kot vsoto izdatkov za originalna in PBZ z ustreznimi učinkovinami. Originalna zdravila so referenčna zdravila in druga originalna zdravila, ki vsebujejo enako učinkovino in niso bila registrirana kot PBZ, kar pomeni, da nimajo nujno enake varnosti, kakovosti in učinkovitosti kot referenčno zdravilo, a vsebujejo enako učinkovino. Med zdravili z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ na recept, so bila tri originalna zdravila, ki niso referenčna zdravila, in sicer eno zdravilo z učinkovino inzulin glargin in dve zdravili z učinkovino somatropin.

Ker v času izdelave te naloge podatki o izdatkih za zdravila s seznama A in B v letu 2018 še niso bili dostopni, smo primerjali vrednosti trgov v letu 2017. Skupna vrednost izdanih receptov za biološka zdravila, ki vsebujejo učinkovine, za katere so bila v Sloveniji leta 2019 dostopna PBZ na recept (inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, pegfilgrastim, etanercept in adalimumab), je v letu 2017 znašala 21,37 milijona EUR. Skupni izdatki za originalna in PBZ, ki vsebujejo učinkovine rituksimab, trastuzumab in infliksimab, za katere so bila oktobra 2019 dostopna PBZ s seznama B, pa so v letu 2017 znašali 19,52 milijona EUR. V te izdatke smo šteli tudi izdatke za referenčna zdravila z rituksimabom in trastuzumabom s seznama A.

Vrednost celotnega trga zdravil z učinkovinami, za katere so oktobra 2019 obstajala PBZ bodisi na recept, bodisi s seznama B, je v letu 2017 znašala 40,89 milijona EUR. Od tega so 52 % predstavljali izdatki za biološka zdravila na recept in 48 % izdatki za zdravila s seznama A in B, ki vsebujejo učinkovine, za katere obstajajo PBZ. V nadaljevanju tega poglavja bomo podrobneje predstavili gibanje porabe ter izdatkov za PBZ na recept.

Čeprav podrobni podatki o porabi in izdatkih za posamezna zdravila s seznama A in B niso javno dostopni, pa smo med opravljanjem intervjujev o dejavnikih privzema PBZ v Sloveniji od prim. mag. Fürsta, vodje oddelka za zdravila na ZZZS, prejeli podatke o porabi ter deležih PBZ in originalnih zdravil v porabi vseh zdravil s posamezno učinkovino za vsa PBZ, vključno za zdravila s seznama B do leta 2018. Ker se zdravila z učinkovino folitropin alfa niso predpisovala na recept in do leta 2020 niso bila razvrščena na listo A ali B, podatki o porabi teh zdravil niso bili vključeni.

Deleži PBZ so bili izračunani kot razmerje porabe PBZ in skupne porabe originalnih zdravil in PBZ v definiranih dnevni odmerkih (angl. defined daily dose, v nadaljevanju DDD). DDD je statistično merilo, ki omogoča primerjavo porabe različnih zdravil med seboj in primerjavo porabe zdravil v različnih državah in okoliščinah. DDD predstavlja predviden povprečni dnevni vzdrževalni odmerek zdravila za zdravljenje glavne indikacije pri odraslih (NIJZ, 2014). DDD je lahko odmerek, ki ni enak nobenemu od priporočenih odmerkov, saj je lahko povprečje dveh ali več pogostih odmerkov. DDD pri nekaterih zdravilih ni določen (WHO, brez datuma b). DDD ni nujno določen za zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje redkih bolezni z zelo individualnimi shemami odmerjanja. DDD prav tako ni določen za topikalne izdelke, serume, cepiva, antineoplastična zdravila, ekstrakte alergenov, splošne in lokalne anestetike ter kontrastna sredstva (WHOCC, 2018).

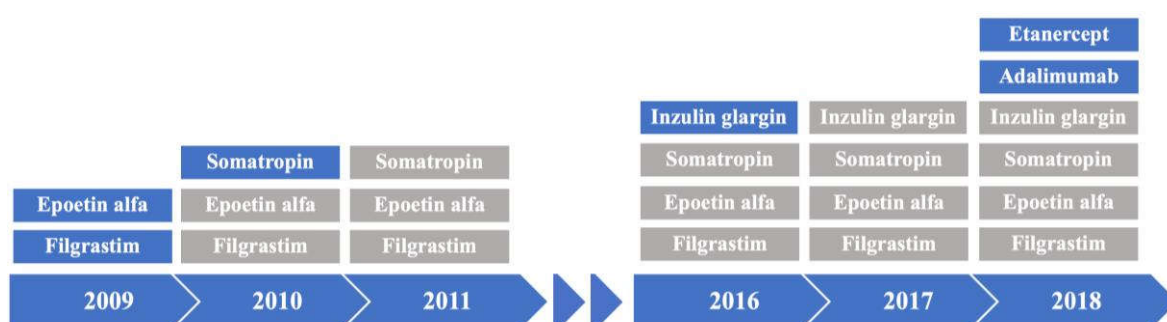
Nobeno od PBZ, ki so bila v 2018 razvrščena na seznam B, nima določenega DDD. Zato je bila njihova poraba izražena v miligramih (rituksimab) ali glede na število pakiranj (infliksimab in trastuzumab). Glede na podatke ZZZS, ki smo jih prejeli od prim. mag. Fürsta, so imela v letu 2018 v Sloveniji največji delež med vsemi PBZ PBZ z infliksimabom – ta je glede na število pakiranj znašal kar 63,4 % porabe vseh zdravil z infliksimabom. Delež ostalih dveh zdravil s seznama B je bil nižji, in sicer je delež PBZ v porabi zdravil z rituksimabom znašal 9,3 % (glede na miligrame) in delež PBZ v porabi zdravil s trastuzumabom 0,7 % (glede na število pakiranj).

Med intervjujem nam je prim. mag. Fürst posredoval tudi podatke o tržnem deležu bioloških zdravil med vsemi zdravili, ki se izdajajo na recept ali se uporabljajo v zdravstvenih ustanovah, za Slovenijo in druge evropske države. Glede na te podatke je delež bioloških zdravil v celotnih izdatkih za zdravila na recept in za zdravila, ki se uporabljajo v zdravstvenih ustanovah, med februarjem 2018 in februarjem 2019 v Sloveniji znašal 33,7 %. Ta delež je bil višji od povprečnega deleža bioloških zdravil v državah Zahodne Evrope in med višjimi v primerjavi z deleži v ostalih državah Srednje in Vzhodne Evrope (angl. Central and Eastern Europe, v nadaljevanju CEE). Povprečni delež bioloških zdravil

v državah CEE je znašal 26,4 %, v državah Zahodne Evrope pa 32,2 %. Izdatki za biološka zdravila vključujejo tako izdatke za originalna biološka zdravila kot izdatke za PBZ. Čeprav je bil delež vseh bioloških zdravil v celotnih izdatkih za zdravila na recept in za zdravila, ki se uporabljajo v zdravstvenih ustanovah, v Sloveniji višji kot v državah Zahodne Evrope, pa je bil delež PBZ skoraj trikrat nižji. Delež PBZ v državah Zahodne Evrope je znašal 2,2 %, v Sloveniji pa le 0,8 %, kar je celo pod povprečjem za države CEE (1,0 %). Zadosten privzem PBZ na trg je pomemben za zagotavljanje konkurenčnega trga bioloških zdravil in za znižanje izdatkov za biološka zdravila (IQVIA, 2018a). Iz navedenih podatkov je razvidno, tako kot je bilo že opazno s slike 3 v poglavju 1.2, da znotraj Evrope Slovenija sodi med države z nizkim privzemom PBZ.

Kot smo omenili, je o porabi in izdatkih za zdravila, ki se izdajajo na recept v breme zdravstvenega zavarovanja, javno dostopnih bistveno več podatkov kot za ostala zdravila. Ker analiza trga PBZ v Sloveniji v tej nalogi temelji na sekundarnih, javno dostopnih podatkih, smo se zaradi dostopnosti podatkov osredotočili na analizo trga PBZ na recept. ZZZS od leta 2001 naprej vsako leto objavi dokument, ki vsebuje podatke o izdanih zdravilih in živilih za posebne zdravstvene namene na recept v breme zdravstvenega zavarovanja. Podatki, objavljeni na spletnih straneh ZZZS, so zbrani v tabeli in vsebujejo podatke o številu škatel, številu DDD, številu DDD na 1.000 prebivalcev na dan, številu predpisanih receptov, celotni vrednosti receptov in vrednosti OZZ za posamezna zdravila ter posamezne ATC skupine (ZZZS, 2019a). Iz podatkov o porabi zdravil smo določili, kdaj se je v Sloveniji posamezno PBZ začelo predpisovati na recept v breme zavarovanja. Na sliki 8 je prikazana časovnica začetka predpisovanja PBZ na recept z različnimi učinkovinami na slovenskem trgu.

*Slika 8: Časovnica začetka predpisovanja PBZ na recept z različnimi učinkovinami v Sloveniji*



*Vir: ZZZS (2019a).*

Leta 2009 sta se začeli predpisovati zdravili Binocrit, ki je PBZ z učinkovino epoetin alfa, in Tevagrastim, ki je PBZ z učinkovino filgrastim. V prvem letu je bilo skupno predpisanih zgolj 7 receptov za omenjeni zdravili. Leta 2010 se je na recept začelo predpisovati tudi PBZ z učinkovino somatropin, Omnitrope (ZZZS, 2019a).

Nato se do leta 2016 na recept ni predpisalo nobeno PBZ z novo učinkovino, so se pa pojavila dodatna nova PBZ s filgrastimom. Leta 2016 je bilo v Sloveniji prvič predpisano PBZ z inzulinom glarginom – ABASAGLAR. Nato so mu v letu 2018 sledila še PBZ z adalimumabom (Amgevita, Imraldi) in etanerceptom (Benepali). Čeprav sta bili oktobra 2019 na slovenskem trgu dostopni 2 PBZ z učinkovino pegfilgrastim, pa do leta 2018 na recept v breme zavarovalnice ni bilo izdano nobeno od teh dveh zdravil (ZZZS, 2019a). Prvo PBZ s pegfilgrastimom je bilo odobreno šele septembra 2018, drugo pa novembra 2018, zato ni presenetljivo, da v Sloveniji leta 2018 ni bil izdan še noben recept za te dve zdravili (EMA, 2019b). Prav tako sta bili do leta 2018 predpisani le 2 različni PBZ z učinkovino adalimumab – Amgevita in Imraldi, medtem ko za zdravila Hulio, Hyrimoz in Idacio ni bil izdan noben recept. Leta 2018 se je v Sloveniji torej predpisovalo 10 različnih PBZ s šestimi učinkovinami. Skupno je bilo v 2018 izdanih 4.242 receptov za ta zdravila (ZZZS, 2019a).

Na trgu je večina zdravil in tudi PBZ na recept prisotnih v različnih farmacevtskih oblikah, jakostih ali pakiranjih. V CBZ ima vsaka izmed različic zdravila svojo nacionalno šifro in je obravnavana kot samostojna enota. Kot je opazno iz tabele 3, se v Sloveniji trg PBZ stalno razvija in ponudba se povečuje.

*Tabela 3: Število različnih produktov PBZ predpisanih na recept od 2009 do 2018*

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Št. različic predpisanih PBZ	4	9	14	16	18	17	19	19	22	28

*Vir: ZZZS (2019a).*

Od leta 2009 naprej se je vsako leto z izjemo leta 2016 povečalo število predpisanih različnih PBZ oz. različic PBZ. Tudi leta 2016, ko je bilo število predpisanih različic PBZ enako kot leto prej, sta bili na recept predpisani dve novi PBZ – ABASAGLAR in novo PBZ s filgrastimom, Accofil, a sta bili hkrati opuščeni dve različici zdravila Omnitrop. Leta 2018 se je v Sloveniji na recept predpisovalo 28 različic PBZ, ki so bile različice desetih različnih PBZ. Največje število različic istega zdravila se je predpisovalo za zdravilo Binocrit, za katerega so se v letu 2018 uporabljale različice z 10 različnimi jakostmi (ZZZS, 2019a).

Kot drugod po svetu tudi v Sloveniji obstajajo velike razlike v privzemu PBZ z različnimi učinkovinami, kar je prikazano v tabeli 4. Glede na porabo v DDD je med PBZ na recept največji delež PBZ med biološkimi zdravili z isto učinkovino opazen pri zdravilih z učinkovinama epoetin alfa in filgrastim, ki so tudi PBZ na recept, ki se v Sloveniji predpisujejo najdlje (ZZZS, 2019a).

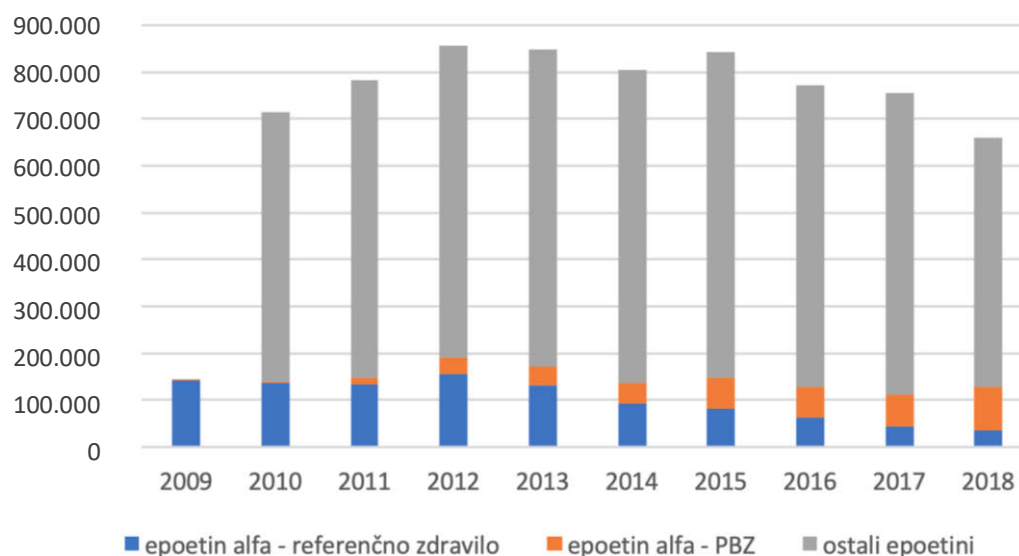
Tabela 4: Skupna poraba PBZ na recept in originalnih zdravil v DDD po učinkovinah ter delež PBZ na recept v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino v 2018

	<i>Epoetin alfa</i>	<i>Filgrastim</i>	<i>Inzulin glargin</i>	<i>Somatropin</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Adalimumab</i>
Skupna poraba (originalna in PBZ) v DDD	129.042	13.230	1.791.087	151.603	150.654	480.579
Delež PBZ	72,3 %	53,9 %	9,3 %	5,9 %	2,0 %	0,3 %

Vir: ZZS (2019a).

PBZ z epoetinom alfa je leta 2018 predstavljal 72,3 % porabe v DDD glede na porabo vseh zdravil s to učinkovino, ki so bila izdana na recept. Na sliki 9 lahko opazimo, kako je od leta 2009 naprej poraba PBZ z epoetinom alfa postopoma naraščala in poraba referenčnega zdravila upadala (ZZS, 2019a). Porabo PBZ z epoetinom alfa je smiselno primerjati tudi s porabo vseh zdravil, ki vsebujejo učinkovine iz skupine epoetinov.

Slika 9: Poraba PBZ ter referenčnega zdravila z epoetinom alfa na recept in poraba zdravil z ostalimi epoetini na recept v DDD od 2009 do 2018



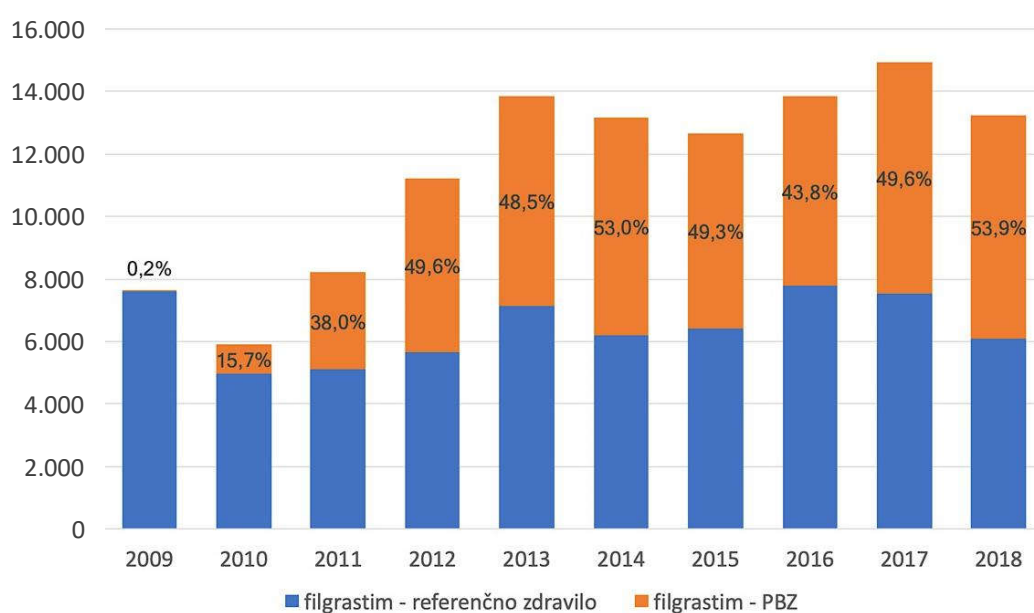
Vir: ZZS (2019a).

Kot že omenjeno v poglavju 2.3, poleg epoetina alfa v skupino epoetinov spadajo še epoetin beta, theta, zeta, darbepoetin alfa in metoksi polietilenglikol epoetin beta. Vse te molekule so si med seboj podobne in so namenjene za zdravljenje istih oz. podobnih indikacij (IQVIA, 2018b). Za zdravila iz te skupine zdravil je bilo oktobra 2019 v Sloveniji dostopno PBZ le za zdravilo z epoetinom alfa. Čeprav je privzem PBZ z epoetinom alfa v primerjavi z referenčnim zdravilom visok, pa ob upoštevanju porabe vseh zdravil z epoetini vidimo, da

je delež porabe PBZ v DDD od porabe vseh zdravil, ki vsebujejo učinkovine iz skupine epoetinov, le 14,1 % (ZZZS, 2019a).

PBZ s filgrastimom so se v Sloveniji začela predpisovati v istem letu kot PBZ z epoetinom alfa. Kot lahko opazimo s slike 10, je bil privzem PBZ s filgrastimom hitrejši. PBZ so že leta 2012 predstavljala približno polovico porabe vseh zdravil s filgrastimom glede na porabo v DDD. Medtem ko se je skupna poraba zdravil s filgrastimom od leta 2012 povečala, se delež porabe PBZ s filgrastimom ni bistveno spremenil. Leta 2018 je poraba PBZ v DDD predstavljala 53,9 % porabe vseh zdravil s filgrastimom (ZZZS, 2019a).

*Slika 10: Poraba referenčnega zdravila in PBZ s filgrastimom na recept v DDD od 2009 do 2018*



*Vir: ZZZS (2019a).*

Če pa primerjamo delež porabe PBZ s filgrastimom v širši skupini, ki vključuje zdravila s filgrastimom in pegfilgrastimom, ki je modificirana oblika filgrastima s podaljšanim delovanjem (IQVIA, 2018b), ugotovimo, da je bil delež porabe PBZ znotraj te skupine ponovno občutno manjši. Po podatkih, ki smo jih prejeli od prim. mag. Fürsta, je poraba zdravil s pegfilgrastimom v letu 2018 znašala 107.800 DDD, kar je več kot 8-krat več od porabe zdravil s filgrastimom. Kot smo v tem poglavju že omenili, PBZ s pegfilgrastimom v Sloveniji so na voljo, vendar do 2018 še ni bilo izdanega nobenega recepta za ta zdravila. Leta 2018 so PBZ v skupni porabi zdravil s filgrastimom in pegfilgrastimom v DDD predstavljala le 5,9 % (ZZZS, 2019a).

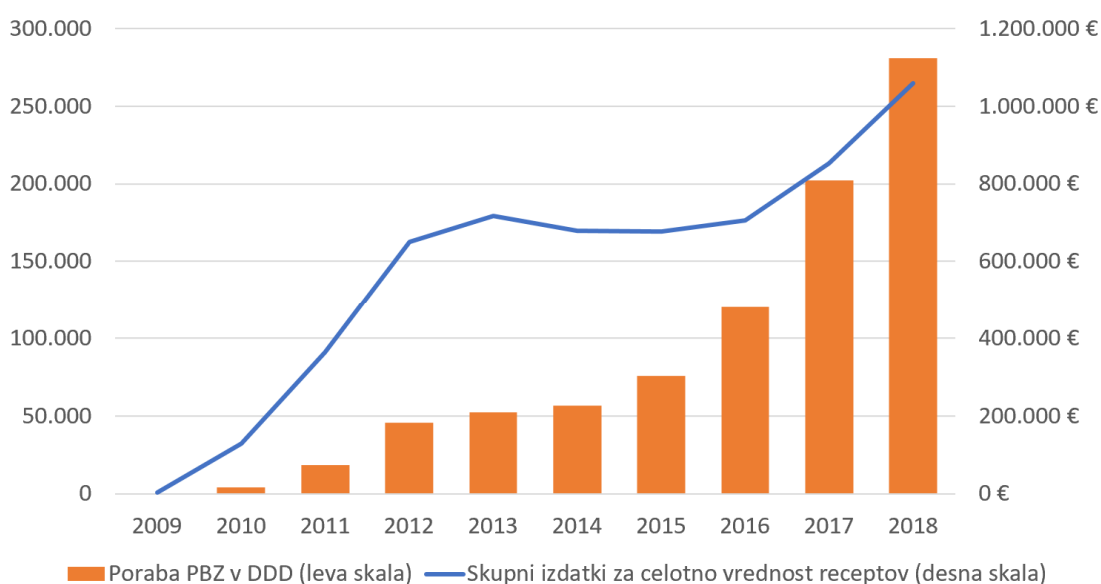
Konec septembra 2018 sta bili v sistem najvišjih priznanih vrednosti vključeni terapevtska skupina s filgrastimom in terapevtska skupina z dolgo delujočimi oblikami filgrastima (ZZZS, 2018, str. 2). Med izvajanjem intervjujev smo v pogovoru s strokovnjakom iz farmacevtske družbe X izvedeli, da se je od vpeljave tega ukrepa uporaba referenčnega

zdravila s filgrastimom občutno zmanjšala in se je delež PBZ povečal. Ker podatki o porabi zdravil v letu 2019 v času izdelave te magistrske naloge še niso bili na voljo, v naši analizi te spremembe še ni mogoče zaslediti.

Privzem PBZ s somatropinom, ki so se v Sloveniji začela predpisovati le eno leto za PBZ z epoetinom alfa in filgrastimom, je bistveno slabši. V letu 2018 je bil delež porabe PBZ s somatropinom v DDD v primerjavi s porabo vseh zdravil s somatropinom, to je s porabo PBZ in originalnih zdravil, 5,9 %. Delež porabe PBZ z inzulinom glarginom v DDD v primerjavi s porabo vseh zdravil z inzulinom glarginom je bil nekoliko višji, in sicer 9,3 %. Leta 2018 je bil delež porabe PBZ z etanerceptom v DDD v primerjavi s porabo vseh zdravil s to učinkovino 2,0 % in za PBZ z adalimumabom 0,3 %. Ker so PBZ s tema učinkovinama v letu 2018 šele vstopila na slovenski trg in je verjetno, da na trgu niso bila prisotna od začetka leta, je nizek delež njihove porabe pričakovan (ZZZS, 2019a).

Kot je prikazano na sliki 11, je v Sloveniji od prihoda PBZ na trg poraba PBZ v DDD stalno naraščala. Leta 2010 je bila poraba PBZ na recept v DDD skoraj 17-krat tolikšna kot leta 2009. Od 2010 do 2018 pa je poraba v DDD v povprečju letno narasla za 87 %. Medtem so celotni izdatki za PBZ v istem obdobju (2010-2018) v povprečju letno narasli le za 39 %, kar pomeni, da so izdatki za PBZ naraščali počasneje kot njihova poraba. Leta 2014 je, kljub rasti porabe PBZ v DDD prišlo do 5 % padca celotnih izdatkov za PBZ na recept. Vzrok za to je bila znatna pocenitev dveh različic zdravila Tevagrastim (– 19 % in – 22 %), za kateri so izdatki v letu 2013 predstavljali skupno 55,4 % vseh izdatkov za PBZ na recept. Kot je razvidno s slike 11, so skupni izdatki za vsa PBZ na recept leta 2009 znašali 2.995 EUR, leta 2018 pa že več kot 1 milijon EUR.

*Slika 11: Poraba v DDD in izdatki za PBZ na recept od leta 2009 do 2018*



*Vir: ZZZS (2019a).*



Kot je razvidno iz tabele 5, so v letu 2018 največji delež izdatkov za PBZ na recept predstavljali izdatki za PBZ z učinkovino epoetin alfa, Binocrit. Celotna vrednost receptov za le-tega je znašala 478.319 EUR, kar je 45,1 % vseh izdatkov za PBZ na recept v letu 2018. Cene PBZ z različnimi učinkovinami se med seboj precej razlikujejo. Za primerjavo cen zdravil z različnimi učinkovinami smo uporabili povprečno ceno na DDD za zdravila z določeno učinkovino. To smo izračunali s pomočjo naslednje enačbe:

$$P_i = \frac{E_i}{Q_i}, \quad (1)$$

kjer  $E_i$  označuje celotno vrednost receptov za zdravila z  $i$ -to učinkovino,  $Q_i$  število odmerkov zdravil z  $i$ -to učinkovino v DDD in  $P_i$  povprečno ceno na DDD za zdravila z  $i$ -to učinkovino. V letu 2018 je povprečna cena na DDD za PBZ na recept segala od 0,97 EUR na DDD, kar je bila povprečna cena PBZ z učinkovino inzulin glargin (ABASAGLAR), do 33,71 EUR na DDD, kar je bila povprečna cena PBZ s filgrastimom (Tevagrastim, Zarzio, Accofil, Grastofil).

*Tabela 5: Pregled izdatkov, cene in porabe PBZ na recept po učinkovinah v 2018*

	<i>Celotna vrednost receptov (EUR)</i>	<i>Povprečna cena na DDD (EUR)</i>	<i>Skupaj DDD</i>
<b>epoetin alfa (Binocrit)</b>	478.319	5,13	93.310
<b>filgrastim (Tevagrastim, Zarzio, Accofil, Grastofil)</b>	240.212	33,71	7.125
<b>inzulin glargin (ABASAGLAR)</b>	162.506	0,97	167.175
<b>somatropin (Omnitrope)</b>	106.010	11,94	8.880
<b>etanercept (Benepali)</b>	49.762	16,28	3.057
<b>adalimumab (AMGEVITA in Imraldi)</b>	23.355	14,60	1.600
<b>SKUPAJ</b>	<b>1.060.164</b>	<b>13,72</b>	<b>281.147</b>

*Vir: ZZZS (2019a).*

Največjo porabo v DDD med PBZ na recept je imelo v letu 2018 PBZ z inzulinom glarginom, ABASAGLAR. Ta je imel skoraj dvakrat tolikšno porabo kot Binocrit, a je od njega več kot petkrat cenejši, zato je bila celotna vrednost receptov za Binocrit znatno višja. Najmanjše izdatke in najmanjšo porabo v DDD sta imeli PBZ z etanerceptom in adalimumabom, ki sta se leta 2018 šele začeli predpisovati.

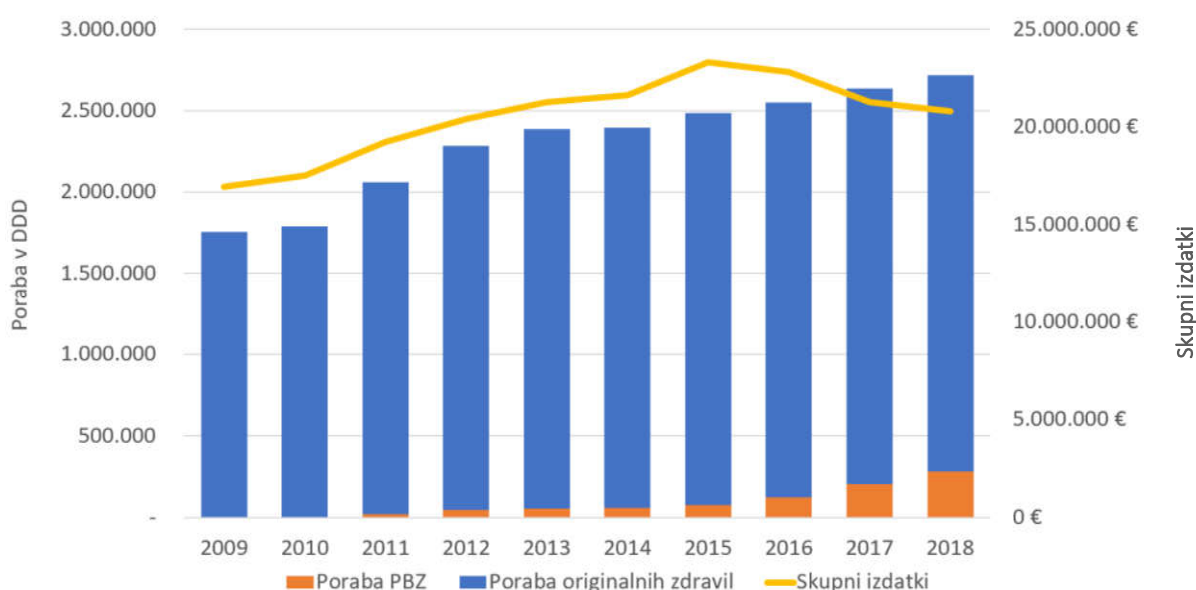
Na sliki 12 je prikazano gibanje izdatkov in porabe za vsa zdravila z učinkovinami, za katere so se v letu 2018 predpisovala PBZ na recept, torej za zdravila z učinkovinami inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab, od leta 2009 do

2018. Ti izdatki torej vključujejo izdatke tako za PBZ kot za originalna zdravila z omenjenimi učinkovinami.

Kot vidimo v tabeli 5, so izdatki za PBZ na recept v letu 2018 znašali 1.060.164 EUR. Skupni izdatki za PBZ na recept in ustrezna originalna zdravila pa so leta 2018 znašali 20.823.371 EUR. V letu 2017 so ti izdatki znašali 21.266.910 EUR. Izdatki v vrednosti 21,37 milijona EUR, ki smo jih zgoraj navedli za primerjavo trga zdravil z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ na recept, in trga zdravil z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ s seznama B, so bili za 0,1 milijon EUR višji, ker so vključevali izdatke za zdravila z učinkovino pegfilgrastim, za katera pa se PBZ v letu 2018 še niso predpisovala.

Izdatki za PBZ (1,1 milijon EUR) so v 2018 znotraj celotnih izdatkov za PBZ na recept in ustrezna originalna zdravila (20,8 milijona EUR) tako predstavljali zgolj 5,1 %. Medtem pa je v istem letu poraba PBZ v DDD predstavljala 10,4 % celotne porabe istih zdravil, kar nakazuje na to, da je cena predpisanih PBZ občutno nižja od cene predpisanih originalnih zdravil.

*Slika 12: Poraba v DDD in izdatki za originalna in PBZ z učinkovinami inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab na recept od leta 2009 do 2018*



*Vir: ZZS (2019a).*

Na sliki 12 lahko opazimo, da so od leta 2009 do leta 2015 naraščali tako izdatki za zdravila z obravnavanimi učinkovinami kot njihova poraba. Od leta 2015 naprej pa so se izdatki za obravnavna zdravila zniževali, medtem ko je njihova poraba še naprej naraščala. Gibanje izdatkov za omenjena zdravila bomo natančneje analizirali z metodo dekompozicije rasti izdatkov v poglavju 4.2.

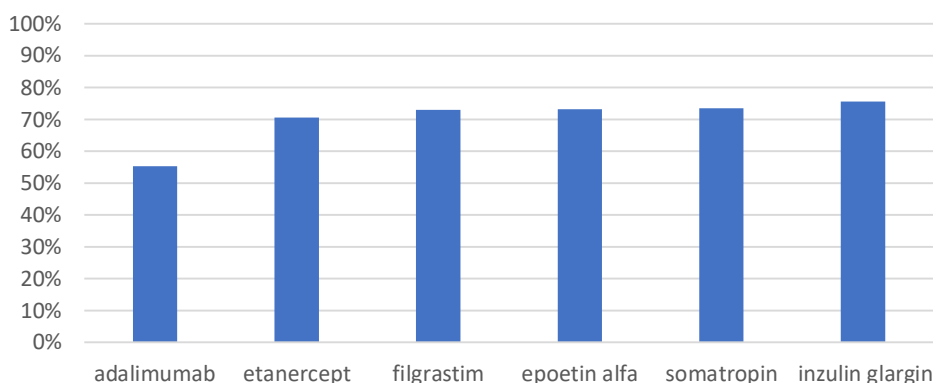
## 4 ANALIZA CEN IN IZDATKOV ZA PODOBNA IN USTREZNA ORIGINALNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V SLOVENIJI

### 4.1 Osnovna analiza cen referenčnih zdravil in PBZ ter potencialnih prihrankov po uvedbi PBZ

V tretjem poglavju smo prikazali razvoj trga PBZ v Sloveniji s poudarkom na PBZ na recept. V tem poglavju podrobneje analiziramo, kako so se spreminjali cene in izdatki za biološka zdravila po uvedbi PBZ na recept na slovenski trg. V prvem koraku analiziramo cene PBZ in referenčnih zdravil po prihodu PBZ ter ocenimo potencialne prihranke, ki izvirajo iz znižanja cen bioloških zdravil zaradi prihoda PBZ. Za analizo in primerjavo cen smo ponovno uporabili povprečno ceno zdravil z isto učinkovino na DDD. Ker na gibanje izdatkov za zdravila ne vplivajo zgolj spremembe v ceni, pač pa tudi spremembe v količini predpisanih zdravil in strukturni premiki, v drugem koraku analize raziščemo različne vplive na rast izdatkov za PBZ na recept in ustrezna referenčna oz. originalna zdravila, kar je predstavljeno v poglavju 4.2.

Kot omenjeno v poglavju 2.2, je osnova za določitev najvišje dovoljene cene zdravila PEC, ki se izračuna glede na cene zdravil v primerjalnih državah v skladu z 12. členom Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini hkrati določa, da PEC za PBZ lahko znaša največ 92 % primerjalne cene zdravila. Če enako PBZ ni dostopno v nobeni od primerjalnih držav in v nobeni drugi državi članici EU oz. državi podpisnici Sporazuma o Evropskem gospodarskem prostoru pa Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini v 12. členu določa, da: »se cena tega zdravila ugotovi kot primerjalna cena referenčnega biološkega zdravila, ki mu je zadevno biološko zdravilo podobno. Vrednost PEC podobnega biološkega zdravila lahko dosega največ 68 odstotkov primerjalne cene zdravila.«

*Slika 13: Povprečna cena PBZ na DDD glede na povprečno ceno referenčnega zdravila na DDD v letu začetka predpisovanja v Sloveniji*

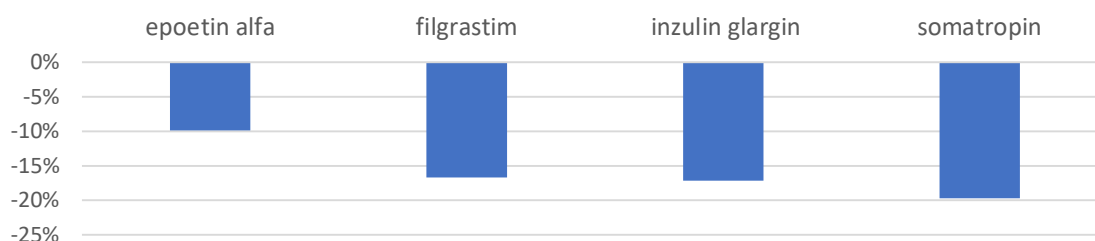


*Vir: ZZZS (2019a).*

Ob analizi podatkov smo ugotovili, da so v letu prihoda PBZ na recept z učinkovino, za katero na slovenskem trgu še niso obstajala PBZ, imela ta PBZ v povprečju 29,8 % nižjo ceno od cene referenčnih zdravil. Kot je prikazano na sliki 13, so imela vsa PBZ na recept ob prihodu na slovenski trg nižjo ceno od ustreznih referenčnih zdravil. Najbolj znižano ceno so imela PBZ z adalimumabom, ki so imela v letu vstopa na trg v povprečju skoraj 45 % nižjo ceno od povprečne cene referenčnega zdravila na DDD. PBZ z ostalimi učinkovinami so imela ob vstopu na trg v povprečju ceno med 70 % in 76 % povprečne cene ustreznega referenčnega zdravila na DDD (ZZZS, 2019a).

Kot že omenjeno, vstop PBZ na trg navadno povzroči padec cen referenčnih zdravil. Padec cen referenčnih zdravil je lahko posledica nastopa konkurence, posledica državnih predpisov ali pa strategije za ohranjanje tržnega deleža (IQVIA, 2018b). Na sliki 14 je prikazan padec cen referenčnih zdravil na DDD od leta pred prihodom PBZ do enega leta po prihodu PBZ. PBZ z adalimumabom in etanerceptom nista vključena v primerjavo, saj še niso dostopni podatki o porabi zdravil v letu 2019, ki je prvo leto po njunem vstopu na slovenski trg. V povprečju se je cena referenčnih zdravil na recept znižala za 15,8 %. Največji padec je bil opazen pri somatropinu, kjer je povprečna cena referenčnega zdravila na DDD po prihodu PBZ padla za 19,8 % (ZZZS, 2019a).

*Slika 14: Znižanje cen referenčnih zdravil na DDD od leta pred prihodom PBZ do enega leta po prihodu PBZ*



*Vir: ZZZS (2019a).*

Kot omenjeno v poglavju 3, so leta 2018 PBZ na recept v Sloveniji predstavljala 10,4 % porabe v DDD v celotni porabi PBZ in ustreznih originalnih zdravil. Tako torej obstaja še prostor za povečanje deleža PBZ in s tem potencialnega znižanja izdatkov za biološka zdravila. Po zgledu metode, kot jo je ZZZS uporabil za izračun potencialnih prihrankov v letu 2015 (ZZZS, 2016), smo izračunali potencialne prihranke, ki bi jih dosegli v letu 2018, če bi med zdravili na recept z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ, predpisovali le zdravila, ki so imela najnižjo ceno na DDD. Zdravil z učinkovino pegfilgrastim v analizo nismo vključili, saj do leta 2018 ni bilo nobeno PBZ s to učinkovino predpisano; posledično za ta zdravila ni bilo mogoče izračunati dejanske cene na DDD. Za izračun potencialnih prihrankov smo torej upoštevali izdatke za vsa zdravila, originalna in PBZ, ki vsebujejo učinkovine inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab, to je skupno 19 različnih zdravil – 9 originalnih in 10 PBZ (tabela 6). Ker se, kot omenjeno,

proizvajalci originalnih zdravil pogosto prilagodijo na prihod PBZ z znižanjem cen, so lahko tudi originalna zdravila tista, ki imajo najnižjo ceno.

Potencialne prihranke smo izračunali tako, da smo za vsako zdravilo pomnožili število DDD, porabljenih v letu 2018, s povprečno ceno zdravila z najnižjo ceno na DDD med zdravili z isto učinkovino in izračunano vrednost primerjali z dejanskimi izdatki v letu 2018. Ob računanju potencialnih prihrankov smo torej predpostavili, da zamenjevanje bioloških zdravil ni kritično, in da so vsa biološka zdravila z isto učinkovino med seboj zamenljiva. Izračunani potencialni prihranki tako predstavljajo najvišje možne prihranke, ki so v realnosti težko dosegljivi. Potencialni prihranki v letu 2018 za izdatke za biološka zdravila na recept z učinkovinami, za katere so obstajala in so se predpisovala PBZ, so predstavljeni v tabeli 6.

Skupni potencialni prihranki pri predpisovanju 19 obravnavanih zdravil so v letu 2018 znašali 6,87 milijona EUR, kar predstavlja kar 33,0 % celotnih izdatkov za obravnavana zdravila, ki so, kot smo omenili v poglavju 3, v 2018 znašali 20,82 milijonov EUR. Največji prihranki so bili možni pri zdravilih z učinkovino adalimumab, to je 5,27 milijonov EUR. Drugi najvišji so potencialni prihranki za biološka zdravila z etanerceptom, ki so znašali skoraj 1 milijon EUR. Za ostala zdravila, za katera so PBZ na slovenskem trgu prisotna dlje, so ocenjeni potencialni prihranki nižji.

Opazimo lahko, da ima med zdraviloma z učinkovino epoetin alfa nižjo ceno referenčno zdravilo. Glede na to, da so imela vsa PBZ ob prihodu na trg nižjo ceno kot referenčna zdravila, lahko sklepamo, da je nižja cena referenčnega zdravila in posledično nižji potencialen prihranek posledica prilagoditve cen zaradi prihoda PBZ. V tabeli 6 so prikazani potencialni prihranki le ob upoštevanju zdravil z istimi učinkovinami. Če bi upoštevali še zdravila v širših skupinah zdravil, na primer, da bi upoštevali potencialno zamenjevanje epoetina alfa in ostalih učinkovin iz skupine epoetinov ali filgrastima in pegfilgrastima, bi bili ocenjeni potencialni prihranki še višji.

Glede na to, da so se PBZ z učinkovinama adalimumab in etanercept šele začela predpisovati v letu 2018, pričakujemo, da se bodo zaradi padca cen referenčnih zdravil v prihodnjem letu ti potencialni prihranki znižali. Kot smo v tem poglavju že prikazali, se je cena referenčnih zdravil na recept na DDD v Sloveniji eno leto po začetku predpisovanja PBZ v povprečju znižala za 15,8 % v primerjavi s ceno referenčnega zdravila na DDD eno leto pred prihodom PBZ. Povprečna cena referenčnih zdravil z adalimumabom je bila leta 2018, to je v letu vstopa na slovenski trg, že 8 % nižja kot leto prej, medtem ko je bila povprečna cena referenčnih zdravil z etanerceptom 10 % nižja kot leto prej. Če upoštevamo povprečno znižanje cen referenčnih zdravil eno leto po prihodu PBZ, bi bili ob predpostavki, da bi ostala poraba teh zdravil nespremenjena, potencialni prihranki v letu 2019 nižji, in sicer bi znašali 4.644.230 EUR za zdravila z adalimumabom in 774.514 EUR za zdravila z etanerceptom. Skupni potencialni prihranki bi v tem primeru znašali 6.025.843 EUR, kar je 849.125 EUR manj od ocenjenih potencialnih prihrankov v letu 2018 iz tabele 6.

Tabela 6: Potencialni prihranki za biološka zdravila na recept v letu 2018

Zdravilo	Poraba (DDD)	Skupna vrednost (EUR)	Povprečna cena na DDD (EUR)	Vrednost ob upoštevanju najnižje cene na DDD (EUR)	Potencialni prihranek (EUR)
<b>adalimumab</b>					
AMGEVITA (PBZ)	634	9.268	14,61	9.258	10
Imraldi (PBZ)	966	14.087	<b>14,59</b>	14.087	-
Humira (ref.)	478.979	12.259.442	25,59	6.988.554	5.270.888
skupaj potencialni prihranki					<b>5.270.899</b>
<b>epoetin alfa</b>					
Binocrit (PBZ)	93.310	478.319	5,13	451.204	27.114
EPREX (ref.)	35.732	172.784	<b>4,84</b>	172.784	-
skupaj potencialni prihranki					<b>27.114</b>
<b>etanercept</b>					
Benepali (PBZ)	3.057	49.762	<b>16,28</b>	49.762	-
Enbrel (ref.)	147.597	3.399.455	23,03	2.402.485	996.970
skupaj potencialni prihranki					<b>996.970</b>
<b>filgrastim</b>					
Accofil (PBZ)	1.914	46.145	<b>24,11</b>	46.145	-
Grastofil (PBZ)	628	19.844	31,59	15.147	4.697
Tevagrastim (PBZ)	2.818	98.533	34,97	67.941	30.592
Zarzio (PBZ)	1.765	75.690	42,89	42.544	33.146
Neupogen (ref.)	6.105	220.321	36,09	147.189	73.132
skupaj potencialni prihranki					<b>141.567</b>
<b>inzulin glargin</b>					
ABASAGLAR (PBZ)	167.175	162.506	<b>0,97</b>	162.506	-
Lantus (ref.)	1.273.688	1.489.798	1,17	1.238.115	251.683
Toujeo (orig.)	350.224	417.603	1,19	340.442	77.161
skupaj potencialni prihranki					<b>328.843</b>
<b>somatropin</b>					
Omnitrope (PBZ)	8.880	106.010	11,94	105.448	563
GENOTROPIN (ref.)	44.873	583.988	13,01	532.853	51.135
Humatrope (orig.)	20.187	239.716	<b>11,87</b>	239.716	-
Norditropin (orig.)	77.663	980.100	12,62	922.223	57.877
skupaj potencialni prihranki					<b>109.575</b>
<b>VSOTA POTENCIALNIH PRIHRANKOV: 6.874.968 EUR</b>					

Vir: lastno delo.

Opozoriti je potrebno, da izračunane vrednosti predstavljajo zgolj oceno možnih prihrankov, saj smo povprečno ceno zdravila na DDD izračunali kot količnik vsote celotnih izdatkov za

vse različice zdravila z istim imenom in vsote porabe za ista zdravila. Prav tako smo za izračun vrednosti ob upoštevanju najnižje cene na DDD uporabili povprečno ceno zdravila na DDD. Za bolj natančen izračun bi morali posebej izračunati cene na DDD in potencialne prihranke za vsako različico zdravila. Hkrati pa se moramo zavedati, da poraba in cene zdravil v letu niso konstantne. Kljub naštetim omejitvam potencialni prihranki, izračunani na tak način, omogočijo, da ocenimo potencial večjega privzema PBZ na obvladovanje izdatkov za zdravila.

Kot omenjeno, smo potencialne prihranke izračunali zgolj z upoštevanjem PBZ in ustreznih referenčnih oz. originalnih zdravil na recept, za katere so skupni izdatki v 2018 znašali 20,82 milijona EUR. Pričakujemo, da so bili v letu 2018 skupni izdatki za vsa PBZ in ustrežna referenčna oz. originalna zdravila znatno višji, saj so izdatki za PBZ s seznama B in ustrežna originalna zdravila v letu 2017 predstavljali skoraj polovico izdatkov za zdravila, ki vsebujejo učinkovine, za katere so v letu 2019 obstajala PBZ. Zato pričakujemo, da bi bili izračunani potencialni prihranki ob upoštevanju vseh zdravil, ki vsebujejo učinkovine, za katere obstajajo PBZ, še višji.

Kot smo pojasnili na začetku tega poglavja, pa na gibanje izdatkov za zdravila ne vplivajo zgolj spremembe v ceni, pač pa tudi spremembe v količini predpisanih zdravil in strukturni premiki. Zato v nadaljevanju s pomočjo dekompozicije rasti izdatkov raziščemo različne vplive na rast izdatkov za PBZ na recept in ustrežna originalna zdravila za obdobje 2009-2018.

#### **4.2 Dekompozicija rasti izdatkov za podobna biološka zdravila na recept in ustrežna originalna zdravila v obdobju 2009-2018**

Osnova za obvladovanje rasti izdatkov je poznavanje in razumevanje glavnih elementov, ki vplivajo na to rast. Rast izdatkov za zdravila lahko razdelimo na tri komponente, in sicer na spremembo cen zdravil, spremembo količine porabljenih zdravil in spremembo košarice zdravil (angl. therapeutic mix). Sprememba košarice zdravil ali strukturni premiki vključujejo spremembe, ki so posledica spremembe nabora predpisanih zdravil za zdravljenje določenih stanj, pogosto znotraj iste terapevtske skupine. Na te tri komponente pa vpliva vrsta dejavnikov, ki jih lahko razvrstimo v tri kategorije, in sicer na povpraševanje po zdravstvenih storitvah in zdravilih, dinamiko farmacevtskih trgov, ki je povezana s prihodom novih zdravil in potekom patentnih zaščit, ter sistemske ukrepe, ki vplivajo na izdatke za zdravila. Nekatere države, kot so na primer Avstralija, Kanada, Italija in Nemčija, redno spremljajo komponente rasti izdatkov za zdravila na državni ravni. Razumevanje dejavnikov rasti izdatkov državam omogoča smotrno tvorjenje ukrepov in politik za obvladovanje teh izdatkov (Belloni, Morgan & Paris, 2016, str. 20–21).

Sprememba cen zdravil se nanaša na spremembo cen obstoječih zdravil. Merimo jo s cenovnim indeksom, ki odraža spremembo cen dane košarice zdravil v določenem časovnem obdobju. Za izračun cenovnih indeksov se uporabljajo različne metode; najpogostejša

indeksa sta Laspeyresov indeks cen in Paaschejev indeks cen (Belloni, Morgan & Paris, 2016, str. 21). Razlika med tema dvema indeksoma je, da se za izračun Laspeyresovega indeksa cen kot utež uporabijo količine iz začetka proučevanega obdobja, za izračun Paaschejevega indeksa cen pa se kot utež uporabijo količine iz konca proučevanega obdobja. Uporablja se tudi Fisherjev indeks cen, ki je izračunan kot geometrična sredina Laspeyresovega in Paaschejevega indeksa cen in tako upošteva količine tako iz začetnega kot iz končnega obdobja (Eurostat, 2014). Pomanjkljivost opazovanja spremembe cen z indeksom cen je, da čeprav se košarica zdravil redno posodablja, indeks cen zdravil upošteva le spremembe cen zdravil, ki so vključena v košarico tako v začetnem kot v končnem obdobju (Belloni, Morgan & Paris, 2016, str. 21).

Merjenje spremembe količine je bolj enostavno. Za mednarodno primerjavo se najpogosteje uporablja sprememba porabe zdravil v DDD (Belloni, Morgan & Paris, 2016, str. 21). Rast količine je lahko posledica povečanja števila bolnikov, ki prejemajo določena zdravila, ali pa povečanja intenzivnosti zdravljenja obstoječega števila bolnikov (Hsieh & Sloan, 2008).

Sprememba košarice zdravil ali strukturne spremembe pojasnjujejo del rasti porabe, ki ni posledica spremembe količine ali spremembe cen. Na to komponento vplivata dva dejavnika. Prvi dejavnik, ki spodbuja rast izdatkov, je uvedba novih formulacij že obstoječih zdravil in uvedba novih zdravil, ki imajo na splošno višjo ceno od obstoječih zdravil. Nova zdravila naj bi izboljševala kakovost zdravstvene oskrbe in jih farmacevtske družbe aktivno predstavljajo zdravnikom in bolnikom. Drugi dejavnik, ki vpliva na strukturne spremembe in navadno znižuje izdatke za zdravila, je uvedba generičnih ali PBZ, ki zmanjša predpisovanje originalnih zdravil. Strukturne spremembe torej merijo neto učinek teh dveh nasprotujočih si dejavnikov (Belloni, Morgan & Paris, 2016, str. 24).

Obstajajo različni metodološki pristopi, ki omogočajo dekompozicijo rasti izdatkov za zdravila in merjenje učinkov posameznih komponent. Številni avtorji za analizo dinamike rasti izdatkov za zdravila uporabljajo statistično metodo multiplikativne dekompozicije (Mousnada, Shafieb & Ibrahim, 2014). Ti avtorji so na primer Addis in Magrini (2002), Morgan (2004), Hsieh in Sloan (2008), Wu, Yue in Xu (2013), Kwon, Yang in Godman (2015), Alves, Osorio-de-Castro, Wettermark in Borges Luz (2018) ter Soppi in drugi (2018).

Prva, ki sta z multiplikativno dekompozicijo razčlenila rast izdatkov za zdravila na omenjene komponente, torej na spremembo cen, spremembo količine in strukturne premike, sta bila Addis in Magrini (2002), ki sta proučevala rast izdatkov za vsa zdravila na recept v Italiji v obdobju med 2000 in 2001. Enačbo, ki sta jo uporabila je razvila delovna skupina za farmakoepidemiologijo v Italiji, ki je vključevala italijanski Državni center za spremljanje porabe zdravil (angl. Italian National Drug Utilisation Monitoring Centre – Os.Med), italijanski Državni inštitut za zdravstvo (angl. National Institute of Health Care – I.S.S) in italijanski Center za evalvacijo učinkovitosti zdravstva (angl. Centre for the Evaluation of



Effectiveness of Health Care – Ce.V.E.A.S). Dekompozicijo rasti izdatkov za zdravila na recept so zapisali z naslednjo enačbo:

$$\frac{\sum P_i^1 Q_i^1}{\sum P_i^0 Q_i^0} = \frac{\sum Q_i^1}{\sum Q_i^0} \times \frac{\sum P_i^1 Q_i^0}{\sum P_i^0 Q_i^0} \times \frac{\sum P_i^1 Q_i^1}{\sum P_i^1 Q_i^0}, \quad (2)$$

kjer  $Q_i^0$  in  $Q_i^1$  označujeta število odmerkov  $i$ -tega zdravila v DDD v začetnem obdobju ( $t=0$ ) in v končnem obdobju ( $t=1$ ),  $P_i^0$  in  $P_i^1$  pa označujeta ceno  $i$ -tega zdravila na DDD v začetnem in končnem obdobju (Addis & Magrini, 2002).

V enačbi (2) je rast izdatkov na levi strani izražena kot količnik vsote izdatkov za vsa zdravila v končnem in začetnem obdobju, na desni strani enačbe pa je razčlenjena na omenjene tri komponente. Prva komponenta predstavlja rast količine predpisanih zdravil. Drugi količnik meri spremembo cen in kot utež upošteva količino predpisanih zdravil v začetnem obdobju; gre torej za Laspeyresov indeks cen. Tretja komponenta predstavlja učinek strukturnih premikov. Ta je izračunan kot količnik dveh uteženih povprečnih cen zdravil na DDD z upoštevanjem cen v končnem obdobju. Ta količnik ne bo enak 1, če bo struktura košarice predpisanih zdravil v končnem obdobju drugačna kot v začetnem obdobju. To razmerje torej predstavlja spremembo povprečne cene zdravil na DDD zaradi zamenjave predpisanih zdravil znotraj istih terapevtskih skupin zdravil, bodisi za bolj ali za manj drage alternative (Hsieh & Sloan, 2008). Pozitivna sprememba te komponente pomeni, da se je struktura nabora predpisanih zdravil spremenila v prid dražjih zdravil in obratno (Karampli, Souliotis, Polyzos, Kyriopoulos & Chatzaki, 2014).

Enačbo (2) sta kasneje v svoji raziskavi uporabila tudi Hsieh in Sloan (2008), ki sta proučevala rast javnih izdatkov za zdravila v Tajvanu. Najnovejša dostopna raziskava, ki je analizirala izdatke za zdravila na podlagi iste enačbe, je raziskava iz leta 2018, v kateri so Alves in drugi (2018) analizirali rast izdatkov za zdravila za zaviranje imunske odzivnosti v Braziliji med letoma 2010 in 2015.

Morgan (2004), ki je proučeval rast izdatkov za zdravila na recept v Kanadi, je prav tako z multiplikativno metodo dekompozicije rast izdatkov razčlenil na spremembo cen, spremembo količine in strukturne premike. Vsako izmed teh treh komponent pa je z uporabo Fischerjevih indeksov nadalje razčlenil na dve determinanti. Spremembo količine je razčlenil na spremembo v številu receptov in na spremembo v obsegu receptov, sprememb cen je razčlenil na spremembo v spremembi cen in spremembo v predpisovanju generikov, strukturne spremembe pa je razčlenil na spremembo strukture košarice terapevtskih skupin in spremembo strukture košarice zdravil. Multiplikativno dekompozicijo rasti izdatkov na 6 determinant so prav tako uporabili Wu, Yue in Xu (2013), ki so analizirali rast izdatkov za protiinfekcijska zdravila v Tijandžinu na Kitajskem, ter Soppi in drugi (2018), ki so

analizirali rast izdatkov za zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni na Finskem.

Pomanjkljivosti obeh opisanih pristopov sta, da ne razlikujeta med vplivi obstoječih in novo uvedenih zdravil (Addis & Magrini, 2008; Wu, Yue & Xu, 2013). Kwon, Yang in Godman (2015) so zato predlagali novo enačbo, ki je modificirana oblika enačbe (2). Laspeyresov indeks v osnovi upošteva le zdravila, ki so prisotna tako na začetku kot na koncu opazovanega obdobja, torej novo uvedena zdravila nanj nimajo vpliva. Medtem ko na spremembo količine in na strukturne premike vplivajo tako novo uvedena zdravila kot obstoječa zdravila. Kwon, Yang in Godman (2015) so v enačbo (2) uvedli novo komponento, ki loči spremembe zaradi novo uvedenih zdravil od sprememb, ki so posledica gibanja izdatkov za že obstoječa zdravila. Enačbo, ki loči vplive novo uvedenih in opuščeni zdravil od vplivov preostalih zdravil, sta uporabila tudi Došenović Bonča in Sambt (2019).

V poglavju 4.1 smo prikazali, kako se je po začetku predpisovanja PBZ na recept spremenila cena bioloških zdravil na ravni zdravil s posameznimi učinkovinami. V tem poglavju pa smo z dekompozicijo izdatkov analizirali gibanje celotnih izdatkov za vsa biološka zdravila na recept, ki vsebujejo učinkovine, za katere so se v letu 2018 v Sloveniji predpisovala PBZ na recept, torej za zdravila z naslednjimi šestimi učinkovinami – inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab. Analizirali smo letno dinamiko izdatkov od leta prihoda prvega PBZ na slovenski trg, to je od leta 2009, do 2018; v analizirani nabor zdravil smo vključili vsa PBZ in originalna zdravila z omenjenimi učinkovinami ne glede na to, kdaj se je v Sloveniji PBZ s posamezno učinkovino začelo predpisovati.

Z našo analizo smo želeli oceniti vplive sprememb v količini, sprememb v ceni in strukturnih premikov; za bolj natančno analizo pa smo želeli ločiti vplive izdatkov novo uvedenih in opuščeni zdravil od gibanja izdatkov za preostala zdravila. Zato smo uporabili naslednjo enačbo, ki razčleni rast izdatkov za zdravila na 4 komponente (Došenović Bonča & Sambt, 2019):

$$\frac{\sum P_A^1 Q_A^1}{\sum P_A^0 Q_A^0} = \frac{\sum Q_E^1}{\sum Q_E^0} \times \frac{\sum P_E^1 Q_E^0}{\sum P_E^0 Q_E^0} \times \frac{\sum P_E^1 Q_E^1}{\sum P_E^1 Q_E^0} \times \varepsilon \quad (3)$$

V enačbi (3) oznaka A označuje vsa zdravila, ki so bila predpisana v začetnem (t=0) ali v končnem obdobju (t=1), oznaka E pa zdravila, ki so bila predpisana tako v začetnem kot v končnem obdobju. Prve tri komponente so enake kot v enačbi (2), le da so v enačbi (3) v te člene vključena zgolj zdravila, ki so prisotna tako v začetnem kot v končnem obdobju. Četrta, nova komponenta, ki je označena s simbolom  $\varepsilon$ , predstavlja ostanek, ki je posledica strukturnih premikov zaradi novo uvedenih oz. opuščeni zdravil (Došenović Bonča & Sambt, 2019).

Kot že omenjeno v poglavju 3, ZZZS objavlja podatke o porabi in izdatkih ločeno za vsako



enačbi (3). Zmnožek teh treh komponent je enak EXPb (angl. basic expenditure decomposition), ki torej predstavlja vpliv rasti izdatkov za zdravila, ki so bila predpisana tako v začetnem kot v končnem letu primerjalnega obdobja. Zmnožek strukturnih premikov in spremembe cene predstavlja spremembo povprečne cene, ki smo jo prav tako prikazali v tabeli 7.  $\epsilon$ , ki je četrta komponenta v enačbi (3), pa kot omenjeno, predstavlja vpliv rasti izdatkov novo uvedenih zdravil glede na izdatke opuščeni zdravil.

Ker smo opazovali gibanje izdatkov v enoletnih obdobjih, so bila v skupino I vključena zdravila, ki so se predpisovala v določenih dveh zaporednih letih. Iz tabele 7 lahko opazimo, da je bila količina predpisanih zdravil, ki so se predpisovala v dveh zaporednih letih (z izjemo obdobja 2016-2017) v vseh obdobjih večja v drugem letu, kar pomeni, da je poraba obravnavanih zdravil v preiskovanih obdobjih naraščala. Medtem pa je bila za ista zdravila rast cen, ki smo jo ocenjevali z Laspeyresovim indeksom, za vsa obdobja negativna, iz česar sledi, da so se cene obravnavanih zdravil od leta 2009 do 2018 zniževale.

Kot omenjeno, so izdatki za zdravila z obravnavanimi šestimi učinkovinami v obdobju od 2009 do 2015 vsako leto narasli. V letu 2009 so izdatki za zdravila z obravnavanimi učinkovinami znašali 16,93 milijona EUR, v letu 2015 pa 23,33 milijona EUR, kar pomeni, da so v sedemletnem obdobju narasli za kar 37,9 %. Z dekompozicijo rasti izdatkov vidimo, da sta bila najpomembnejša dejavnika, ki sta vplivala na to rast, rast porabe zdravil in strukturni premiki v prid dražjih zdravil.

Največje povečanje izdatkov za obravnavana zdravila glede na preteklo leto je bilo opazno v letu 2011. Iz dekompozicije izdatkov vidimo, da je imelo na to največji vpliv povečanje količine predpisanih zdravil, ki so se predpisovala tako v letu 2010 kot v letu 2011. Količina teh zdravil se je v letu 2011 glede na preteklo leto povečala za kar 15 %, kar je bil hkrati največji porast količine predpisanih zdravil prisotnih tako v začetnem kot v končnem obdobju. Druga največja porast količine predpisanih zdravil, ki so bila predpisana v dveh zaporednih letih, je bila leta 2012, ko se je količina predpisanih zdravil povečala za 11 %.

Strukturni premiki od cenejših k dražjim zdravilom so med letoma 2009 in 2015 k zvišanju izdatkov za vsa obravnavana zdravila letno prispevali od 4 do 8 %. Največji vpliv so imeli strukturni premiki v obdobju 2009-2010. V letu 2010 se je glede na preteklo leto zaradi strukturnih premikov k dražjim zdravilom kljub 6 % znižanju cen povprečna cena zdravil z obravnavanimi učinkovinami vseeno povišala. Do zvišanja povprečne cene predpisanih zdravil glede na preteklo leto je zaradi strukturnih premikov prišlo prav tako v letu 2014 in letu 2015. V ostalih letih je bil vpliv znižanja cen glede na preteklo leto večji kot vpliv strukturnih premikov k dražjim zdravilom, zato se je povprečna cena znižala.

V obdobju od 2009 do 2015 vpliv izdatkov za novo uvedena in opuščena zdravil ni bil velik, saj je bil  $\epsilon$  za vsa obdobja med 0,99 in 1,01. Razlog za to je, da smo opazovali kratka obdobja in izdatki za zdravila, ki so se na novo pojavila oz. so bila v določenem letu opuščena, niso predstavljali velikega deleža v skupnih izdatkih za vsa obravnavana zdravila. Skupno je bilo

v obdobju med 2009 in 2015 opuščenih 13 različic zdravil z obravnavanimi učinkovinami in na novo je bilo uvedenih 28 različic zdravil.

V letu 2016 je bila rast izdatkov za zdravila z obravnavanimi učinkovinami glede na preteklo leto v preiskovanem obdobju prvič negativna. Celotni izdatki so se znižali za 2 %, kar je bila posledica 3 % znižanja cen in 1 % povečanja porabe zdravil, ki so se predpisovala tako v letu 2015 kot v letu 2016. Največ so se znižale cene referenčnih zdravil z učinkovinama etanercept in inzulin glargin.

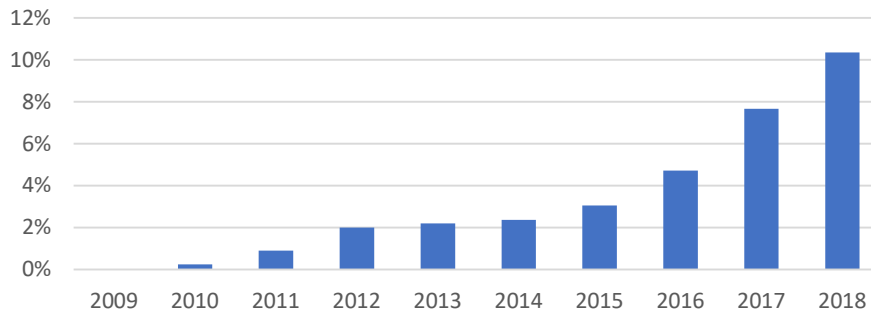
V letu 2017 pa so glede na preteklo leto izdatki za vsa zdravila s preiskovanimi šestimi učinkovinami padli za kar 7 %. Hkrati je bilo to edino leto, ko se je poraba zdravil, ki so bila prisotna v začetnem in končnem obdobju, zmanjšala v primerjavi s porabo v letu prej. Glavni razlog za to je bila vpeljava nove različice zdravila Humira, ki je referenčno zdravilo z učinkovino adalimumab. Do leta 2017 je zdravilo Humira za odrasle obstajalo le v obliki napolnjenih injekcijskih brizg, v letu 2017 pa se je začela predpisovati nova različica zdravila v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika (ZZZS, 2019b). Ker je aplikacija z injekcijskim peresnikom za mnoge bolnike enostavnejša in manj boleča (Kivitz in drugi, 2006), se je poraba zdravila Humira v obliki injekcijskih brizg zmanjšala. Novo uvedena različica zdravila Humira v obliki injekcijskih peresnikov je že v prvem letu predpisovanja prevzela znaten delež prodaje zdravila Humira. Vpliv novo uvedenih injekcijskih peresnikov lahko opazimo tudi v nadpovprečno visoki vrednosti  $\epsilon$  za obdobje 2016-2017. Vrednost  $\epsilon$  je v obdobju 2016-2017 znašala 1,12, kar pomeni, da je sprememba nabora zdravil k rasti celotnih izdatkov za analizirana zdravila prispevala 12 %. To pa je bila, kot rečeno, predvsem posledica velike porabe na novo uvedenih injekcijskih peresnikov zdravila Humira.

Spremembe v predpisovanju različic zdravila Humira niso bile glavni vzrok za izrazit padec izdatkov za vsa obravnavana zdravila v letu 2017 glede na preteklo leto. K znižanju izdatkov je v tem obdobju pomembno prispevalo znižanje povprečne cene zdravil, ki so se predpisovala tako v začetnem kot v končnem obdobju. Povprečna cena teh zdravil je bila v letu 2017 glede na preteklo leto kar 16 % nižja. Znižanje povprečne cene je bila posledica tako spremembe cen zdravil, ki smo jo izračunali z Laspeyresovim indeksom, kot strukturnih premikov k cenejšim zdravilom.

Na sliki 15 lahko opazimo, da je v obdobju, ko so izdatki za zdravila z obravnavanimi šestimi učinkovinami začeli padati, delež PBZ med temi zdravili začel hitro naraščati. V letu 2017, ko so se izdatki za vsa obravnavna zdravila glede na preteklo leto najbolj znižali, je delež porabe PBZ narastel iz 4,7 % na 7,7 % celotne porabe zdravil z obravnavanimi učinkovinami v DDD. Poraba PBZ v DDD se je v tem obdobju povečala za kar 68,2 %.

Pričakujemo, da je zniževanje povprečne cene v veliki meri posledica večjega privzema PBZ, ki vpliva tako na strukturne premike kot na znižanje cen zdravil. Kot smo pokazali v poglavju 4.1, imajo PBZ sama po sebi nižjo ceno; hkrati vpeljava PBZ vpliva tudi na znižanje cen referenčnih zdravil.

*Slika 15: Delež porabe PBZ v DDD med vsemi zdravili z učinkovinami inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab na recept od leta 2009 do 2018*



*Vir: ZZS (2019a).*

V letu 2018 so izdatki za vsa obravnavana zdravila znašali 20,82 milijona EUR, kar je 2,1 % manj glede na preteklo leto, v katerem so znašali 21,27 milijona EUR. Edini dejavnik, ki je povzročil znižanje izdatkov v tem obdobju je znižanje cen, medtem ko so bile vse ostale komponente višje od ena, kar pomeni, da so ostali dejavniki zavrlji znižanje izdatkov. Poraba PBZ v DDD se je v letu 2018 glede na preteklo leto povečala za 38,9 %, medtem ko se je povprečna cena zdravil z obravnavanimi učinkovinami, ki so se predpisovala tako v 2017 kot v 2018, znižala za 6 %. Poraba vseh zdravil, prisotnih v začetnem in končnem obdobju, se je povečala za 2 %. V letu 2018 je bilo v Sloveniji na novo uvedenih 6 različic zdravil z obravnavanimi učinkovinami, na slovenski trg pa so prvič vstopila PBZ z adalimumabom in etanerceptom. V obdobju 2017-2018 so izdatki za novo uvedena zdravila presegle izdatke za opuščena zdravila, sprememba nabora predpisanih zdravil pa je k rasti celotnih izdatkov za analizirana zdravila prispevala 1%.

Največji vpliv na gibanje izdatkov v obdobju 2015-2018 je imela torej cenovna komponenta. Rezultati analize gibanja izdatkov prikazujejo, da z obvladovanjem cen zdravil lahko zagotovimo prihranke, ki omogočajo rast porabe zdravil in uvajanje novih zdravil, ne da bi se izdatki za zdravila povečevali. V obdobju od 2015 do 2018 so se izdatki za proučevana zdravila zmanjšali za 11 %, medtem ko se je poraba v DDD za ista zdravila povečala za 9%.

V tej nalogi smo analizirali gibanje izdatkov majhnega vzorca bioloških zdravil. Smiselno bi bilo primerjati gibanje izdatkov vseh bioloških zdravil z učinkovinami, za katere obstajajo PBZ, in gibanje izdatkov za biološka zdravila z učinkovinami, za katere obstajajo le originalna zdravila. To pa zaradi dostopnosti podatkov, ni bilo mogoče, saj bi potrebovali informacije o porabi in izdatkih za vsa biološka zdravila v določenem obdobju. Prva omejitev, na katero smo naleteli, je, da iz CBZ ni mogoče pridobiti seznama vseh bioloških zdravil.

V CBZ obstajata dva atributa, in sicer »Originator« in »Vrsta zdravila«, na podlagi katerih lahko ločimo med originalnimi, generičnimi in PBZ. Atribut »Originator« ima lahko

vrednost »DA« ali »NE«. Na podlagi tega atributa lahko ločimo med vsemi originalnimi zdravili, ki vključujejo originalna zdravila z malimi molekulami in biološka originalna zdravila, in neoriginalnimi zdravili, ki vključujejo PBZ in generična zdravila. Za atribut »Vrsta zdravila« pa obstajajo vrednosti »originalno«, »generično« in »podobno biološko«. Ta atribut je v CBZ določen zgolj za 21 % zdravil. Atribut »biološko zdravilo« ali vrednost »originalno biološko zdravilo« ne obstaja. Posledično v CBZ ni mogoče razlikovati med originalnimi zdravili, ki vsebujejo male molekule, in originalnimi biološkimi zdravili. Prav tako iz CBZ ni mogoče pridobiti seznama vseh bioloških zdravil.

Kot omenjeno, smo za pomoč zaprosili zaposlene v JAZMP; ti so nam nato poslali seznam vseh bioloških zdravil. Seznam, ki smo ga prejeli, ni vključeval nacionalnih šifer zdravil; vseboval je atribut »ime zdravila«, ki je vseboval enake informacije kot atribut »poimenovanje zdravila« v dokumentu, ki vsebuje podatke o porabi in izdatkih za posamezna zdravila. Seznam vseh bioloških zdravil je vseboval 655 različic različnih bioloških zdravil. Da bi iz dokumenta s podatki o porabi in izdatkih za posamezna zdravila pridobili le podatke za biološka zdravila, smo omenjeni podatkovni bazi želeli združiti. To pa ni bilo mogoče, ker podatki niso bili identično zapisani, čeprav sta atributa »ime zdravila« in »poimenovanje zdravila« vsebovala enake informacije. Zato bi, da bi pridobili podatke o porabi in izdatkih za originalna biološka zdravila, morali ročno poiskati in označiti vse različice vseh bioloških zdravil. Četudi bi to storili, pa še vedno ne bi zajeli podatkov za biološka zdravila s seznama A in B, ki predstavljajo pomemben del izdatkov za biološka zdravila. Zato smo se morali osredotočiti na analizo gibanja izdatkov za PBZ na recept in za ustrezna originalna zdravila.

Dodatna omejitev naše analize je bila, da se nekatera PBZ, ki se izdajajo na recept, v manjši meri uporabljajo tudi v bolnišnicah, podatki o tej porabi pa niso javno dostopni. Zato je bila dejanska poraba PBZ in ustreznih originalnih zdravil, ki smo jih analizirali, lahko višja, kot je razvidno iz podatkov o zdravilih na recept.

Januarja 2020 je sicer Nacionalni inštitut za javno zdravje prvič izdal publikacijo »Prikaz porabe bolnišničnih zdravil v Sloveniji«, ki vsebuje podatke o porabi in izdatkih za zdravila po posameznih ATC skupinah, na ravni tretjega ali četrtega nivoja klasifikacije ATC (Kostnapfel & Korošec, 2020). Podatkov iz te publikacije v naši analizi nismo uporabili, ker smo potrebovali podatke o izdatkih na ravni posameznih zdravil, hkrati pa je bila naša analiza že končana, preden je to gradivo postalo dostopno.

Za boljše možnosti analiziranja izdatkov za zdravila na podlagi javno dostopnih podatkov bi priporočali, da se na spletnih straneh ZZZS na enak način kot za zdravila na recept objavlja tudi podatke o porabi posameznih zdravil v zdravstvenih ustanovah; tako za zdravila s seznama A in s seznama B, kot za ostala zdravila. Hkrati bi priporočili, da se v prihodnje v CBZ v atribut »Vrsta zdravil« vključi vrednost »originalno biološko zdravilo«, kar bi bistveno pripomoglo k možnosti identifikacije in analize bioloških zdravil, dostopnih v Sloveniji.

## 5 DEJAVNIKI UVAJANJA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

Čeprav uvajanje PBZ tako kot uvajanje generikov omogoča prihranke v zdravstveni blagajni, pa sta njihova uveljavitev in privzem na trgu počasnejša in manjša v primerjavi z uveljavitvijo in privzemom generičnih zdravil (Kent, Rickwood & Di Base, 2017, str. 17). Kot že omenjeno v uvodu, smo dejavnike, ki vplivajo na privzem PBZ v Sloveniji in ukrepe, ki bi lahko pripomogli k hitrejšemu privzemu PBZ, raziskali preko osmih intervjujev s strokovnjaki s področja zdravil oz. bioloških zdravil. Zapisi vseh pogovorov so priloženi v prilogah 1-8.

Na podlagi pregleda literature, ki je podrobneje prikazan v nadaljevanju, in opravljenih intervjujev smo določili naslednje dejavnike, ki pomembno vplivajo na privzem PBZ:

- sistemski ukrepi in pobude, ki spodbujajo uvajanje PBZ,
- uvedba proste zamenjave referenčnih in PBZ,
- klinične izkušnje,
- stališča in informiranost zdravstvenih delavcev in bolnikov o PBZ,
- režim izdajanja PBZ,
- lastnosti bolezni, za katero je PBZ namenjeno,
- značilnosti trga,
- čas od uvedbe prvega PBZ z določeno učinkovino in
- razvoj novih farmacevtskih oblik in modificiranje učinkovin.

Rémuzat in drugi (2017) so v svoji raziskavi dokazali, da imajo pomemben vpliv na privzem PBZ **sistemski ukrepi in pobude za spodbujanje uvajanja PBZ**. Dokazali so, da je večje število tovrstnih iniciativ povezano z boljšim privzemom PBZ na trg, kar je pričakovano, saj te sicer ne bi služile svojemu namenu. Pomanjkanje sistemskih ukrepov je bil prav tako s strani intervjuvancev najpogosteje naveden vzrok, ki zavira uvajanje PBZ v Sloveniji.

Eden izmed dejavnikov, ki je bil pogosto izpostavljen kot dejavnik, ki zavira privzem PBZ, je to, da sta za uvedbo PBZ pri bolniku, ki že prejema referenčno biološko zdravilo, potrebna dodaten čas in trud s strani zdravnika, ki ne bi bila potrebna, če bolniku ne bi spremenili že uvedene terapije. Po besedah prof. dr. Tomšiča je čas, ki ga ima zdravnik na razpolago za obravnavo posameznega bolnika, zelo omejen in trenutne razmere zdravnikom mnogokrat ne omogočajo, da bi v tem omejenem času zdravniki spreminjali terapijo ter predali bolnikom vse potrebne informacije v povezavi z zamenjavo zdravila, sploh ker tej zamenjavi bolniki mnogokrat niso naklonjeni. Prof. dr. Tomšič verjame, da bi bil privzem PBZ veliko boljši, če bi odgovornost za zamenjevanje zdravil in informiranje o PBZ prevzela zavarovalnica, kot so to storili v skandinavskih državah.

Primer sistema ukrepa, ki bi pri tem pomagal, je vključevanje PBZ v terapevtske skupine zdravil, ki sta ga izpostavila izr. prof. dr. Locatelli in strokovnjak iz farmacevtske družbe X. Kot omenjeno v poglavju 2.2, so bila v letu 2019 v sistem terapevtskih skupin



zdravil vključena PBZ z učinkovinami filgrastim, pegfilgrastim in somatropin. Strokovnjak iz farmacevtskih družb X verjame, da bi z uvedbo terapevtskih skupin zdravil še za druga PBZ lahko dosegli veliko hitrejši privzem le-teh. Hkrati pa verjame, da bi tak ukrep lahko vzbudil močno neodobranje s strani bolnikov, sploh če bi v terapevtske skupine zdravil vključili PBZ, ki se uporabljajo za kronično terapijo. Vpeljava terapevtskih skupin zdravil bi namreč lahko vodila v to, da bi bolniki, ki so neko zdravilo prejeli že vrsto let, morali to zdravilo zamenjati ali pa za tega začeti doplačevati. Prim. mag. Fürst je prav tako dejal, da so o uvedbi novih terapevtskih skupin s PBZ že razmišljali, a se bojijo, da bi s tem lahko potencialno zavrla privzem PBZ. Bojijo se, da bi se originatorji prilagodili nižji ceni in da ne bi nihče več predpisoval PBZ.

Naslednji dejavnik, ki zavira privzem PBZ v Sloveniji, je pomanjkanje ukrepov, ki bi zdravnike spodbujali k pogostejši uporabi PBZ. Dr. Andrej Janžič in mag. Andreja Jerina verjameta, da v trenutnem sistemu cena zdravila ni dejavnik, ki bi vplival na to, katero zdravilo bo zdravnik predpisal. Poleg tega uvajanje PBZ pri bolnikih, ki se že zdravijo z referenčnim zdravilom, prinaša zdravnikom zgolj dodatno delo in nobene koristi. Z ukrepi, ki bi nagrajevali zdravnike za njihov trud in doprinos k zniževanju izdatkov za zdravila, bi se privzem PBZ v Sloveniji zagotovo povečal. Kot smo prikazali v poglavju 1.2, so tovrstne ukrepe v mnogih evropskih državah že uspešno uvedli (Moorkens in drugi, 2017b).

Več intervjuvancev je izpostavilo, da bi bil pomemben sistemski ukrep, ki bi lahko prispeval k boljšemu privzemu PBZ, izboljšanje sistema javnih razpisov za naročanje bioloških zdravil v bolnišnicah. Trenutno bolnišnice po svoji presoji izvajajo javne razpise in naročajo zdravila, medtem ko s strani ZZZS ni nobenih omejitev glede naročanja referenčnih in PBZ. ZZZS se trenutno zanaša na to, da bo bolnišnica sama poskrbela za čim bolj racionalno porabo sredstev, medtem ko so naši sogovorniki mnenja, da je to daleč od realnega stanja. Primer, ki to potrjuje, je na primer, da so septembra 2019 v UKC Ljubljana zaradi slabo definiranih razpisnih pogojev in birokratskih razlogov izbrali dražjo ponudbo za naročilo zdravil z infliksimabom in tako izničili 1,3 milijona EUR potencialnih prihrankov (Rednak, 2020). Predstavniki obeh farmacevtskih družb, s katerimi smo se pogovarjali, verjamejo, da se razpisi za naročanje bioloških zdravil ne izvajajo dosledno in da razpisni pogoji pogosto omejujejo konkurenčnost PBZ z referenčnim zdravilom. Njihovo mnenje je, da bi z ustrezno oblikovanimi razpisi lahko pomembno pripomogli k povečanju privzema PBZ.

Večina intervjuvancev se strinja, da je za povečanje privzema PBZ nujna uvedba sistemskih ukrepov in da za to lahko največ stori ZZZS. Prim. mag. Fürst je prav tako mnenja, da so sistemski ukrepi potrebni. Po njegovem mnenju je najpomembnejši dejavnik, ki bi spodbudil uporabo PBZ, možnost določitve medsebojne zamenljivosti, torej **proste zamenjave**, referenčnih bioloških zdravil s PBZ. Pomemben vpliv uvedbe pravil, ki omogočajo prosto zamenjavo na privzem PBZ omenjajo tudi drugi avtorji (OECD/EU, 2018). A kot smo že omenili v poglavju 2.3, se mnogi strokovnjaki s tovrstnim ukrepom ne strinjajo.

Strokovnjaki iz farmacevtske družbe Lek so opozorili tudi na to, da bi pri pogostem menjavanju bioloških zdravil lahko velik problem predstavljala tudi pravilna uporaba zdravil: »Kar se tiče sistema skupin medsebojno zamenljivih zdravil, menimo, da ta ukrep za biološka zdravila ni primeren. Strinjamo se s tem, da bi vsem bolnikom, ki še niso prejeli nobenega biološkega zdravila, v osnovi predpisovali PBZ. Ne strinjamo pa se s tem, da bi se bolnikom ves čas menjavala zdravila. Velik problem vidimo predvsem v pravilni uporabi zdravil. Biološka zdravila, ki se aplicirajo subkutano in jih pacienti uporabljajo sami, torej zunaj bolnišnic, so na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali v napolnjenem injekcijskem peresu. Napolnjene injekcijske igle oziroma peresa so različni, kar pomeni, da bi se bolnik ob vsaki zamenjavi zdravila moral na novo naučiti pravilno uporabiti iglo ali peresnik. Menimo, da bi tak sistem lahko prinesel večje stroške kot prihranke. Več menjave bi bilo možne pri zdravilih, ki se aplicirajo parenteralno, kar pomeni, da jih aplicirajo zdravstveni delavci v zdravstvenih ustanovah.«

Dr. Andrej Janžič pa je izpostavil še en problem: »Medsebojna zamenljivost velja samo v zunanjih lekarnah, kjer pa se izdaja le del bioloških zdravil. Sicer nimam podatkov, a menim, da se večina PBZ uporablja v bolnišnicah, ne nazadnje gre za parenteralne farmacevtske oblike. In to je tisti ključni vidik, kjer lahko spodbudimo večji privzem PBZ. Ta zdravila se izključno uporabljajo v bolnišnicah ali pa se tukaj uvaja zdravljenje z njimi, ki je potem podaljšano na domu. Torej so tukaj ključni začetki. V tem okolju je potrebno začeti z aktivnostmi za večji privzem PBZ.« Tudi že prej omenjen sistem terapevtskih skupin zdravil, ki je trenutno edini ukrep ZZS, ki spodbuja uporabo PBZ, se nanaša zgolj na zdravila, ki se izdajajo v lekarnah. Kot omenjeno, poraba bioloških zdravil v bolnišnicah predstavlja znaten del porabe bioloških zdravil, zato so nujni ukrepi, ki bi tudi v bolnišnicah sistemsko spodbujali uporabo PBZ.

Pogost argument proti vpeljavi sistema MZZ in s tem proste zamenjave za biološka zdravila je pomanjkanje izkušenj in dokazov, da večkratno menjavanje bioloških zdravil ni škodljivo za bolnika oz. da to ne zmanjšuje učinkovitost zdravljenja. **Pomanjkanje kliničnih izkušenj s PBZ** je hkrati pogosto naveden dejavnik, ki že sam po sebi zavira privzem PBZ. Zdravniki so bolj naklonjeni predpisovanju referenčnih zdravil, ki jih že poznajo in s katerimi imajo dobre klinične izkušnje. Po besedah prim. mag. Fürsta so farmacevtske družbe, ki tržijo referenčna zdravila, pred potekom patentnih zaščit in prihodom PBZ na trg vložile veliko denarja in truda v to, da so med zdravniki vzbudile dvome o kakovosti in enakovrednosti PBZ v primerjavi z referenčnimi zdravili, kar dodatno spodbuja zadržanost zdravnikov do predpisovanja PBZ. Izsledki intervjujev kažejo, da mnogi strokovnjaki pričakujejo, da bodo z nabiranjem izkušenj in z dodatnimi dokazi sčasoma PBZ vedno bolj sprejeta in vedno bolj enakovredna v očeh predpisovalcev.

Dr. Janžič je izpostavil, da bi z ustreznim kontroliranim kliničnim spremljanjem bolnikov, ki se zdravijo z biološkimi zdravili in predvsem s PBZ, lahko pripomogli k hitrejšemu pridobivanju izkušenj in dokazov o delovanju PBZ. To bi dosegli s tem, da bi bolnike spremljali na vnaprej določen in sistematičen način, od uvedbe zdravila do konca

zdravljenja. Dr. Janžič pravi, da bi bilo morda smiselno vzpostaviti klinične registre, preko katerih bi pridobivali izkušnje in podatke iz realnega sveta. Tako bi se lahko spremljala učinkovitost in varnost zdravljenja z različnimi biološkimi zdravili. Hkrati bi lahko spremljali tudi učinke in posledice potencialnih menjav med različnimi biološkimi zdravili, na primer med referenčnim zdravilom in PBZ. Za uvedbo in izvajanje tovrstnega ukrepa so po njegovem mnenju najbolj primerni tisti, ki imajo največji interes, da se zmanjšajo stroški zdravljenja z biološkimi zdravili, torej ZZZS in tudi bolnišnice ter Ministrstvo za zdravje.

V različnih raziskavah so ugotovili, da imata pri uveljavitvi PBZ na trgu pomembno vlogo **stališča in informiranost** zdravstvenih delavcev o PBZ (Sosulski, 2019). Na tem področju so glede na rezultate raziskav iz tujine možne mnoge izboljšave. Leta 2016 so v Belgiji, kjer je privzem PBZ izrazito nizek, izvedli anketo o dojetanju PBZ in referenčnih bioloških zdravil med revmatologi in revmatološkimi bolniki. Rezultati ankete so pokazali, da približno 60 % revmatologov verjame, da med PBZ in referenčnimi zdravili obstajajo razlike v kakovosti, učinkovitosti in varnosti. Prav tako bi 60 % zdravnikov predpisalo PBZ le bolnikom, ki še ne prejemajo referenčnega biološkega zdravila. Najpogostejša razloga za nezaupanje v povezavi s PBZ, ki so ju v tej raziskavi navedli revmatologi, sta bila, da je za odobritev PBZ potrebnih manj raziskav ter da niso potrebne klinične raziskave za vse indikacije, za katere je zdravilo odobreno (van Overbeeke, De Beleyr, de Hoon, Westhovens & Huys, 2017). Spet druga študija, ki je bila izvedena v Franciji leta 2015 in je vključevala 802 farmacevta, od tega 178 zaposlenih v lekarni, 616 zaposlenih v zdravstvenih ustanovah in 8 zaposlenih drugje, je pokazala, da so o PBZ slabo informirani tudi farmacevti. V anketi je le 29 % farmacevtov odgovorilo, da so dobro ali zelo dobro informirani o PBZ (Beck in drugi, 2017).

V dostopni literaturi ni izsledkov raziskav, ki bi v Sloveniji proučevale informiranost zdravstvenih delavcev o PBZ, medtem ko smo skozi intervjuje ugotovili, da so tudi v Sloveniji na tem področju možne izboljšave. Strokovnjaki, s katerimi smo se pogovarjali, verjamejo, da se informiranost o PBZ tako med slovenskimi zdravniki kot ostalimi zdravstvenimi delavci izboljšuje, vendar še vedno obstajajo mnogi zadržki do PBZ, ki izhajajo iz nezadostne informiranosti. Obstajale naj bi tudi razlike med skupinami različnih zdravnikov specialistov v stališčih do PBZ, kar pa ne izhaja zgolj iz razlik v informiranosti, ampak tudi iz specifičnosti bolezni, ki jih zdravijo. Farmacevtske družbe in ZZZS se zavedajo, da boljša informiranost o PBZ lahko pripomore k boljšemu privzemu le-teh, zato organizirajo različna izobraževanja in predavanja, kjer predstavljajo rezultate različnih študij ter primerjav referenčnih in PBZ.

Nesigurnost zdravstvenih delavcev se lahko prenese na bolnike in lahko privede do nocebo učinka. To je pojav, ko pride do zmanjšane učinkovitosti ali pogostejših občutenj neželenih učinkov zdravila zaradi dvoma o delovanju ali varnosti zdravila (Sosulski, 2019). Odinet, Day, Cruz in Heindel (2018) so raziskovali nocebo učinek pri bioloških zdravilih z infliksimabom. V odprti klinični študiji, to je v klinični študiji, pri kateri je znano, katero zdravilo prejema posamezen bolnik, so opazili pogostejše opuščanje, pogostejše neželene

učinke in slabše učinke zdravljenja s PBZ v primerjavi z zdravljenjem z referenčnim zdravilom. Medtem ko v slepi klinični študiji, kjer je bila izbira zdravila za posamezne bolnike zakrita, do teh razlik ni prišlo, kar nakazuje na nocebo učinek. Z zagotavljanjem ustreznega znanja zdravstvenih delavcev in izobraževanjem bolnikov se lahko omeji in zmanjša nocebo učinke in olajša uvajanje PBZ (Sosulski, 2019).

Veliko intervjuvancev je mnenja, da bolniki v Sloveniji ob menjavi referenčnega zdravila s PBZ pogosto mislijo, da so zato, ker so dobili cenejše zdravilo, zdaj dobili manj kakovostno zdravilo. Dr. Andrej Janžič je mnenja, da je informiranje zdravstvenih delavcev in bolnikov o enakovredni kakovosti, varnosti in učinkovitosti PBZ z referenčnim zdravilom prvi korak celostnega pristopa, ki je potreben za povečanje privzema PBZ. Drug dejavnik celostnega pristopa pa bi bila po besedah dr. Janžiča podpora vzpostavljanja dialoga med zdravstvenimi delavci in bolniki. Zelo je pomembno, da se bolnikom ustrezno pojasni, zakaj je do zamenjave prišlo, kaj to za njih pomeni in kako, če sploh, se bo zdravljenje za njih spremenilo. Dr. Janžič verjame, da bi bilo pri tem potrebno vzpostaviti delovne skupine, vključiti stališča pristojnih institucij in uporabiti druge prijeme, ki bi podprli dialog med zdravstvenimi delavci in bolniki in s tem zagotovili ustrezno informiranost bolnikov.

Naslednji dejavnik, ki vpliva na stopnjo privzema PBZ je **režim izdajanja zdravila**, torej ali gre za PBZ, ki se izdajajo v lekarnah na recept, ali za PBZ, ki jih bolniki dobijo od zdravstvenih delavcev v bolnišnicah. Po besedah strokovnjakov iz farmacevtske družbe X je privzem PBZ v bolnišnicah hitrejši kot privzem PBZ, ki se izdajajo v lekarnah. Spodbujanje privzema PBZ v bolnišnicah je enostavnejše kot spodbujanje privzema PBZ, ki jih predpisujejo zdravniki na primarni ravni. V bolnišnicah je proces izbire in nabave zdravil bolj poenoten in vključuje manj deležnikov, medtem ko se na primarni ravni vsak zdravnik samostojno odloča o izbiri zdravila za vsakega bolnika. Za doseganje enake osveščenosti in informiranosti je za promocijo in seznanjanje zdravnikov na primarni ravni s PBZ torej potrebno več časa in denarja (Kent, Rickwood & Di Base, 2017, str. 20). Po besedah prof. dr. Tomšiča imajo zdravniki za pogovor z bolniki v bolnišnicah na razpolago več časa kot za pogovor z bolniki v ambulantah, kar je dodaten dejavnik, ki lahko vpliva na večji privzem PBZ v bolnišnicah.

Izr. prof. dr. Igor Locatelli je izpostavil, da na privzem PBZ vplivajo tudi **lastnosti bolezni**, za zdravljenje katerih je zdravilo namenjeno. Za zdravljenje kroničnih bolezni bolniki prejemajo zdravilo celo življenje. To pomeni, da je pri kroničnih boleznih delež bolnikov, ki še niso prejeli nobene terapije, manjši kot pri akutnih boleznih. Ker se mnogi zdravniki izogibajo zamenjavi bioloških zdravil in uvajajo PBZ le pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z referenčnim zdravilom, je torej pričakovan privzem PBZ za zdravljenje kroničnih bolezni počasnejši (Kent, Rickwood & Di Base, 2017, str. 20). Do enakih ugotovitev smo prišli tudi med pogovorom s prof. dr. Tomšičem in dr. Borštnar.

Kot že omenjeno, je večina intervjuvancev mnenja, da v Sloveniji ne bi uvedli proste zamenjave bioloških zdravil, a podpirajo, da se novim bolnikom uvaja najcenejše zdravilo

med biološkimi zdravili z isto učinkovino, kar je največkrat PBZ. Dr. Simona Borštnar je dejala: »Ker ni avtomatskega zamenjevanja, bo bolnik, ki je že na originalnem trastuzumabu, na njem tudi ostal. Če gre za dopolnilno zdravljenje, ki traja eno leto, bo bolnik, ki je na originalnem trastuzumabu, zdravljenje z njim tudi zaključil. Pri novem bolniku pa bomo uvedli PBZ. Pri bolniku z razsejano boleznijo, ki zdravilo prejema že več let, praviloma tudi ne bomo kar menjali originalnega za PBZ, vendar pa lahko to nadzorovano in ne avtomatično naredimo. [...] Moram priznati, da še nisem naredila »switcha«; nisem še zamenjala pri bolnikih, ki so že dolgo na referenčnem biološkem zdravilu. Medtem ko pa novim bolnikom praviloma uvajam PBZ.« Obrat bolnikov je pri akutnih boleznih višji, zato je razumljivo, da je privzem PBZ za zdravljenje kroničnih bolezni počasnejši kot privzem PBZ za zdravljenje akutnih stanj.

Na privzem PBZ pa ne vplivajo le značilnosti zdravila pač pa tudi **značilnosti trga**. Prof. dr. Matija Tomšič je poudaril, da je ob primerjavi privzema PBZ v Sloveniji s privzemom v drugih državah potrebno gledati izhodišče. Dejal je: »Pomembno je izhodišče, kje smo bili mi takrat, ko so prišla na trg biološko podobna zdravila. Mi smo pravzaprav do prihoda biološko podobnih zdravil lahko sodobno zdravili vse bolnike. Češka jih ni mogla, ker so imeli bistveno višja merila, da so uvedli biološka zdravila kot pa recimo Slovenija. Da o Madžarski, Poljski in o ostalih bivših vzhodnoevropskih državah sploh ne govorim. Dostopnost bioloških zdravil pred prihodom biološko podobnih zdravil je bila v Sloveniji zelo podobna kot v zahodnoevropskih državah, kar pomeni, da so praktično vsi bolniki, ki so ta zdravila potrebovali, ta zdravila tudi dobili. Zato je bilo to izhodišče med nami in na primer Češko pomembno drugačno. Čehi so zato ob prihodu PBZ imeli bistveno večji »pool« bolnikov, ki pred prihodom PBZ zaradi omejitev zdravstvenih zavarovalnic niso bili ustrezno zdravljeni. Ker se je ob prihodu PBZ cena izrazito znižala, je bilo prevzemanje PBZ na Češkem bistveno boljše v primerjavi s Slovenijo.«

Rémuzat in drugi (2017) so skladno s tem v svoji študiji ugotovili, da je privzem PBZ v posamezni državi obratno sorazmeren z izdatki za zdravila in drugo medicinsko blago. Kot možen vzrok za to navajajo ravno to, kar je omenil prof. dr. Tomšič, da so v nekaterih državah z nižjimi izdatki v zdravstvu prisotne omejitve predpisovanja originalnih bioloških zdravil, zato se ob pojavu PBZ uporaba le-teh hitro uveljavi. Hkrati kot možen vzrok navajajo, da je v državah, ki imajo višje izdatke za zdravila, potreba po omejevanju teh izdatkov manjša, kar pa se posledično lahko pozna v manjši porabi PBZ, katerih prvotni namen je zniževanje izdatkov.

V isti raziskavi so ugotovili, da je privzem PBZ slabši v državah, ki imajo velik tržni delež generičnih zdravil. Vzrok za to naj bi bil, da te države pogosto obravnavajo PBZ kot generike in tvorijo smernice in pobude, ki temeljijo na iniciativah za spodbujanje uporabe generikov in niso primerne za spodbujanje privzema PBZ. Kot smo že večkrat omenili, je pomembna razlika med generiki in PBZ to, da je za generike, nasprotno kot za PBZ, splošno v veljavi prosta zamenjava (Rémuzat in drugi, 2017).

Izr. prof. dr. Igor Locatelli je izpostavil, da zaradi majhnosti slovenskega trga večina zdravil, vključno s PBZ, na slovenski trg prihaja z zamikom. V raziskavah so ugotovili, da **čas od uvedbe prvega PBZ z določeno učinkovino** korelira s privzemom PBZ. Dlje časa, kot so PBZ z določeno učinkovino prisotna na trgu, več možnosti so imela, da so se uveljavila in pridobila določen tržni delež v primerjavi z originalnimi zdravili (Rémuzat in drugi, 2017). To se sklada z dejstvom, da so med prvimi štirimi PBZ, ki imajo v povprečju v EU največji tržni delež v primerjavi z originalnimi zdravili, PBZ s filgrastimom (91 %), epoetinom (67 %) in somatropinom (41 %), ki so PBZ, ki so najdlje prisotna na evropskem trgu (IQVIA, 2018b). Rémuzat in sodelavci so hkrati ugotovili, da je tudi večje število različnih PBZ z določeno učinkovino na posameznem trgu povezano z boljšim privzemom PBZ s to učinkovino. To najverjetneje izvira iz dejstva, da je na trgu prisotnih več ponudnikov, ki vsi spodbujajo uporabo PBZ, in originalna zdravila težje obdržijo visok tržni delež (Rémuzat in drugi, 2017). Kot smo omenili v poglavju 1.1, je bilo oktobra 2019 s strani EME odobrenih 53 PBZ; na slovenskem trgu je bilo od teh 53 prisotnih le 25. Nižji tržni delež PBZ v Sloveniji v primerjavi z drugimi državami bi bil tako lahko delno tudi posledica kasnejšega vstopa PBZ na trg in s tem povezanega manjšega števila različnih PBZ, dostopnih na slovenskem trgu.

Glede na raziskavo, ki jo je opravila IQVIA (2018b), lahko v nekaterih primerih na privzem PBZ vplivajo ponudniki referenčnih zdravil s svojo cenovno strategijo. Ugotovili so, da za nekatere razrede učinkovin obstaja korelacija med privzemom PBZ in znižanjem cene referenčnega zdravila ob prihodu PBZ na trg, in sicer večje kot je znižanje cene referenčnega zdravila, manjši je privzem in vpliv PBZ na trg. Hkrati so ugotovili, da je privzem PBZ slabši pri skupinah zdravil, za katere je že pred prihodom PBZ na voljo več konkurenčnih zdravil. V teh primerih je potreba po cenejših alternativah manjša, kar vodi v slabši privzem PBZ (IQVIA, 2018b).

Dodaten dejavnik, ki lahko zavira privzem PBZ je **razvoj novih farmacevtskih oblik in modificiranje učinkovin**. Rosche, ki trži referenčno zdravilo z rituksimabom, je na primer pred prihodom PBZ z rituksimabom na trg razvil novo farmacevtsko obliko, ki je omogočala aplikacijo zdravila s podkožno injekcijo namesto z intravensko injekcijo. Bolnike so začeli preusmerjati na podkožne injekcije, medtem ko so PBZ na trg prišla le v obliki intravenskih injekcij, kar je otežilo privzem le-teh. Že omenjeni pegfilgrastim (poglavje 4.1), ki je pegilirana oblika filgrastima, je primer, ko so proizvajalci originalnega zdravila z modifikacijo učinkovine zavarovali tržni delež pred PBZ, ki so do leta 2018 obstajala le za filgrastim (IQVIA, 2018b).

Vsi intervjuvanci verjamejo, da se bo s pridobivanjem izkušenj in s prihodom novih PBZ trg PBZ razvijal tudi v Sloveniji. Pomembnosti uporabe PBZ za obvladovanje izdatkov za zdravila se zavedata tako oba intervjuvana zdravnik, dr. Borštnar in prof. dr. Tomšič, kot ostali strokovnjaki. Dr. Janžič in mag. Jerina sta izpostavila, da so po njunem mnenju znotraj izdatkov za zdravila trenutno največji prihranki možni prav s povečanjem privzema PBZ.

Mag. Jerina pa je mnenja, da bo za izkoristek potencialnih prihrankov ključna sprememba miselnosti tako predpisovalcev kot bolnikov.

Prihranki, ki bi jih lahko dosegli na področju bioloških zdravil, bi lahko pomembno pripomogli k dostopnosti novih, vse dražjih zdravil. Več strokovnjakov je opozorilo, da je trenutno v Sloveniji dostopnost do zdravil zelo dobra, vendar bodo v prihodnosti potrebni dodatni ukrepi, da bomo lahko to ohranili. Izpostavili so tudi, da ZZZS v Sloveniji zelo dobro opravlja svoje delo na področju zniževanja cen zdravil in da so cene mnogih zdravil pri nas nižje kot drugod. Cene PBZ naj bi bile v Slovenij nižje tudi v primerjavi s cenami na nekaterih južnejših trgih. Več intervjuvancev pa je izpostavilo, da je Slovenija zelo majhen trg in da bodo za zagotovitev dostopnosti novih zdravil nujni širši sistemski ukrepi vsaj na nivoju EU, ki bodo omejili izjemno visoke cene novih, predvsem inovativnih zdravil.

Tako prof. dr. Tomšič kot strokovnjak iz farmacevtske družbe X sta izpostavila, da izdatki za zdravila predstavljajo majhen delež znotraj celotnih izdatkov ZZZS (15 % v letu 2018) in da ostali izdatki za zdravstvo naraščajo hitreje kot izdatki za zdravila. Kljub temu se vsi zavedajo pomembnosti uvajanja PBZ in ostalih ukrepov, ki lahko doprinesejo k znižanju izdatkov za zdravila.

Prof. dr. Tomšič vidi v Sloveniji poleg povečanja privzema PBZ veliko možnost prihrankov na področju izdatkov za zdravila v tem, da bi uvedli neke vrsto participacijo pri plačilu zdravil in zdravstvenih storitev. Po njegovem mnenju je ključno, da spremenimo prepričanje prebivalstva, da so v Sloveniji vse zdravstvene storitve in zdravila zastopni. Z neko vrsto soudeležbe pri plačilu le-teh bi se prebivalci začeli zavedati stroškov; posledično bi se nepotrebna uporaba zdravil in zdravstvenih storitev občutno zmanjšala. Prim. mag. Fürst kot dodaten ukrep za zmanjšanje izdatkov za zdravila vidi prepoved marketinga s strani farmacevtskih družb in s tem zagotavljanje neodvisnosti zdravnikov.

## **SKLEP**

Prvo podobno biološko zdravilo je na svetovni trg vstopilo leta 2006; od takrat se je trg PBZ, še posebej v Evropi, močno razvil. Oktobra 2019 je bilo s strani EME odobrenih 53 različnih PBZ. Glavni dejavniki, ki spodbujajo razvoj trga PBZ, so potek patentnih zaščit bioloških zdravil, naraščajoče število kroničnih bolnikov in državni ukrepi, ki spodbujajo uporabo PBZ. Potek patentnih zaščit omogoča, da na trg vstopijo PBZ z novimi učinkovinami. Skoraj vsa originalna biološka zdravila naj bi bili potencialni kandidati, na podlagi katerih je mogoč razvoj PBZ. Pričakujemo, da se bo svetovni trg PBZ še naprej hitro razvijal; k temu bo pripomogel tako prihod novih PBZ kot povečanje privzema že obstoječih PBZ.

PBZ so v Sloveniji prisotna od leta 2009, ko sta na slovenski trg vstopili PBZ z učinkovinama epoetin alfa in filgrastim. Od takrat se je tako kot drugod v Evropi ponudba različnih PBZ vztrajno povečevala in trg PBZ se je razvijal. Oktobra 2019 je bilo v Sloveniji prisotnih 25 različnih PBZ, ki so vsebovala 11 različnih zdravilnih učinkovin. Od tega je

bilo na recept dostopnih 15 PBZ, ki so vsebovala 7 različnih zdravilnih učinkovin – inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, pegfilgrastim, etanercept in adalimumab. Na seznam B je bilo razvrščenih 8 PBZ, ki so vsebovala učinkovine rituskimab, trastuzumab in infliksimab. Dve zdravili, in sicer PBZ z učinkovino folitropin alfa pa oktobra 2019 nista bili razvrščeni na nobeno od list in na noben seznam; v letu 2020 sta bili razvrščeni na seznam A.

Kot smo prikazali v poglavju 3, je bilo največ različnih PBZ oktobra 2019 na voljo iz ATC skupine L, v katero so vključena zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji. Ostala PBZ so spadala v ATC skupine A10 – zdravila za zdravljenje diabetesa, B03 – zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, G03 – spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil in H01 – hipofizni in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine.

Analiza trga PBZ v tem magistrskem delu je primarno temeljila na javno dostopnih podatkih. Ob svojem delu smo naleteli na različne omejitve. Pomembna omejitev je bila, da so podrobni podatki o porabi in izdatkih za posamezna zdravila javno dostopni le za zdravila, ki so bila izdana na recept. Podatki o porabi zdravil s seznama A in s seznama B so dostopni v publikaciji Bilten Recept, ki pa izide le pred vsako uvedbo nove terapijske skupine. Dodatno te publikacije ne vsebujejo podatkov o porabi in izdatkih za posamezna zdravila, pač pa le za posamezne učinkovine, torej skupno za vsa zdravila z določeno učinkovino. To onemogoča analizo in primerjavo porabe in cene med različnimi zdravili, kar posledično onemogoča razlikovanje med referenčnimi zdravili in PBZ. Poleg tega so bili v najnovejši publikaciji Bilten Recept, ki je izšla septembra 2018, objavljeni le podatki za zdravila s seznama A, ki so imela v letu 2017 vrednost več kot 100.000 EUR, in za zdravila s seznama B, ki so imela v letu 2017 vrednost več kot 300.000 EUR, kar ponovno onemogoča celostno analizo trga.

Zaradi omejene dostopnosti podatkov smo se osredotočili na analizo trga PBZ na recept. Dodatna omejitev pri naši analizi je bila, da se nekatera PBZ, ki se izdajajo na recept, v manjši meri uporabljajo tudi v bolnišnicah; podatki o tej porabi niso javno dostopni. Zato je bila dejanska poraba PBZ in ustreznih originalnih zdravil, ki smo jih analizirali, lahko višja, kot je razvidno iz podatkov o zdravilih na recept.

Leta 2018 je bilo izdanih 4.242 receptov za PBZ. Čeprav je bilo oktobra 2019 v Sloveniji na recept dostopnih 15 PBZ, pa se do leta 2018, ki je najkasnejše obdobje, za katero so bili v času izdelave tega magistrskega dela že dostopni podatki o porabi in izdatkih za zdravila na recept, na recept ni predpisalo še nobeno od dveh PBZ z učinkovino pegfilgrastim. Prav tako sta se od petih dostopnih PBZ z učinkovino adalimumab do leta 2018 predpisali le dve PBZ. Zato smo torej proučevali izdatke za 10 različnih PBZ na recept, ki so vsebovala 6 različnih učinkovin. Skupna vrednost izdatkov za ta zdravila je v letu 2018 znašala 1.061.164 EUR. Največji delež teh izdatkov, 45,1 %, so predstavljali izdatki za Binocrit, PBZ z učinkovino epoetin alfa. Med proučevanimi PBZ je imel največjo porabo v DDD ABASAGLAR, PBZ z učinkovino inzulin glargin.



Privzem PBZ z različnimi učinkovinami smo ovrednotili glede na delež PBZ v celotni porabi zdravil z določeno učinkovino (poglavje 3). Podatke o deležih porabe smo pridobili za vsa razvrščena PBZ, ki so se v letu 2018 izdajala v breme ZZS. V letu 2018 je imelo v Sloveniji največji privzem PBZ z epoetinom alfa, ki je predstavljalo 72,3 % porabe v DDD znotraj porabe vseh zdravil z epoetinom alfa. Drugi največji privzem so imela PBZ z infliksimabom, ki so glede na število pakiranj predstavljala 63,4 % porabe vseh zdravil z infliksimabom. Tretji najvišji delež porabe PBZ pa so imela zdravila s filgrastimom, ki so imela v letu 2018 53,9 % delež glede na porabo v DDD. Vsa ostala PBZ so imela v letu 2018 manj kot 10 % delež glede na porabo vseh zdravil z isto učinkovino.

Čeprav je bil delež PBZ z epoetinom alfa najvišji med vsemi PBZ, pa so v celotni skupini epoetinov PBZ predstavljala le 14,1 % porabe. Prav tako je delež PBZ s filgrastimom v skupni porabi zdravil s filgrastimom in dolgo delujočim filgrastimom – pegfilgrastimom znašal zgolj 20 %. PBZ z adalimumabom in etanerceptom so se leta 2018 šele začela predpisovati, zato delež, izračunan kot razmerje celotne porabe PBZ in celotne porabe referenčnih zdravil v tem letu, še ne predstavlja realnega deleža porabe PBZ.

V Sloveniji se je poraba PBZ na recept v DDD od pojava prvih PBZ na recept do leta 2018 vsako leto povečala. Prav tako je naraščal delež PBZ v porabi vseh zdravil z učinkovinami, za katere so se v letu 2018 predpisovala PBZ na recept (inzulin glargin, epoetin alfa, somatropin, filgrastim, etanercept in adalimumab). Med letoma 2009 in 2015 je bil delež porabe PBZ med skoraj 0 % in 3,1 %; leta 2016 je narasel na 4,7 %, leta 2017 na 7,7 % in leta 2018 na 10,4 %. Na podlagi teh podatkov lahko trdimo, da uvajanje PBZ občutno spreminja strukturo nabora predpisanih bioloških zdravil.

Skupni izdatki za vsa PBZ na recept in ustrezna originalna zdravila so leta 2018 znašali 20.823.371 EUR. Čeprav so PBZ v letu 2018 predstavljala 10,4 % celotne porabe vseh bioloških zdravil z obravnavanimi učinkovinami, pa vidimo, da so izdatki za PBZ med izdatki za ista zdravila predstavljali zgolj 5,1 %. To nakazuje na dejstvo, da je cena predpisanih PBZ nižja kot cena predpisanih originalnih zdravil.

Z analizo smo potrdili, da so imela vsa PBZ na recept ob prihodu na trg nižjo ceno od ustreznih referenčnih zdravil (poglavje 4.1). V povprečju so imela PBZ na recept v letu prihoda PBZ z določeno učinkovino na slovenski trg 29,8 % nižjo ceno kot ustrezno referenčno zdravilo. Najbolj znižano ceno so imela PBZ z adalimumabom, ki so imela na DDD v letu vstopa PBZ z adalimumabom na trg v povprečju skoraj 45 % nižjo ceno od povprečne cene referenčnega zdravila. PBZ z ostalimi učinkovinami so imela v primerjavi z ustreznim referenčnim zdravilom ob vstopu na trg 24-30 % nižjo ceno na DDD. Vstop PBZ na trg navadno povzroči tudi padec cen referenčnih zdravil. Na slovenskem trgu je bila cena referenčnih zdravil za PBZ na recept eno leto po prihodu PBZ na trg v primerjavi z enim letom pred prihodom PBZ na trg nižja za 15,8 %.

Glede na to, da so v letu 2018 PBZ predstavljala le 10,4 % porabe vseh PBZ in ustreznih originalnih zdravil, obstaja še veliko prostora za povečanje deleža PBZ in s tem za znižanje izdatkov za biološka zdravila. V poglavju 4.1 smo izračunali potencialne prihranke, ki bi jih dosegli v letu 2018, če bi med zdravili na recept z učinkovinami, za katere so se predpisovala PBZ, predpisovali le zdravila, ki so imela najnižjo ceno na DDD. V nekaterih primerih so se originatorji prilagodili prihodu PBZ do te mere, da so spustili ceno pod ceno PBZ in so lahko tudi originalna zdravila tista, ki imajo najnižjo ceno. V letu 2018 sta med zdravili z učinkovinama epoetin alfa in somatropin imela najnižjo ceno na DDD originalni zdravili.

Ocenjeni potencialni prihranki za leto 2018 so znašali 6,87 milijona EUR, kar predstavlja 33,0 % celotnih izdatkov za obravnavana zdravila. Večino ocenjenih prihrankov so predstavljali prihranki za zdravila z učinkovinama adalimumab in etanercept, ki so skupaj znašali 6,27 milijona EUR. Glede na to, da so se PBZ z učinkovinama adalimumab in etanercept šele začela predpisovati v letu 2018, pričakujemo, da bodo zaradi padca cen referenčnih zdravil v letu 2019 ti potencialni prihranki nižji.

Kot omenjeno, smo potencialne prihranke izračunali zgolj z upoštevanjem PBZ in ustreznih originalnih zdravil na recept. Pričakujemo, da so bili v letu 2018 skupni izdatki za vsa PBZ in ustrežna originalna zdravila znatno višji, saj so izdatki za PBZ s seznama B in ustrežna originalna zdravila v letu 2017 predstavljali skoraj polovico izdatkov za zdravila, ki vsebujejo učinkovine, za katere so leta 2018 obstajala PBZ. Zato pričakujemo, da bi bili potencialni prihranki ob upoštevanju vseh zdravil, ki vsebujejo učinkovine, za katere obstajajo PBZ, še mnogo višji. Prav tako bi bili ocenjeni potencialni prihranki višji, če bi upoštevali potencialno zamenjevanje zdravil v širših skupinah zdravil, na primer, zamenjevanje zdravil z epoetinom alfa in zdravil z ostalimi epoetini.

Ob ocenjevanju potencialnih prihrankov smo predpostavili, da zamenjevanje bioloških zdravil ni kritično in da so vsa biološka zdravila z isto učinkovino med seboj zamenljiva. Izračunani potencialni prihranki tako predstavljajo najvišje možne prihranke, ki so v realnosti verjetno težko dosegljivi, a vseeno predstavljajo grobo oceno, ki pokaže potencial PBZ pri obvladovanju izdatkov.

V poglavju 4.2 smo z metodo dekompozicije rasti izdatkov analizirali dinamiko izdatkov za PBZ in originalna zdravila s šestimi učinkovinami, za katere so se v letu 2018 predpisovala PBZ na recept. Izdatki za obravnavana zdravila so od leta 2009 do 2018 narasla za 23,2 %. Glede na gibanje izdatkov lahko proučevano obdobje razdelimo na dve obdobji – na obdobje med letoma 2009 in 2015, ko so izdatki za obravnavana zdravila naraščali, in na obdobje med 2015 in 2018, ko so se izdatki za obravnavna zdravila zniževali.

V obdobju rasti izdatkov (2009-2015) so izdatki za obravnavana zdravila narasli za kar 37,9 %. Najpomembnejša dejavnika, ki sta povzročila to rast, sta bila povečanje porabe zdravil, ki so se predpisovala v dveh zaporednih letih, in strukturni premiki v prid dražjih zdravil.

Sprememba cen, ki smo jo ocenili z Laspeyresovim indeksom cen, je bil edini dejavnik, ki je v tem obdobju zaviral rast izdatkov.

V obdobju zniževanja izdatkov (2015-2018) so se izdatki za obravnavana zdravila znižali za 10,7 %. Najpomembnejši dejavnik, ki je prispeval k znižanju izdatkov v tem obdobju je bilo znižanje povprečne cene zdravil, ki so se predpisovala v dveh zaporednih letih. Sočasno z začetkom obdobja zniževanja izdatkov za obravnavana zdravila je prišlo do hitrejše rasti deleža porabe PBZ med obravnavanimi zdravili.

Rezultati analize gibanja izdatkov prikazujejo, da lahko z obvladovanjem cen zdravil zagotovimo prihranke, ki omogočajo rast porabe že uvedenih zdravil in uvajanje novih zdravil, ne da bi se izdatki za zdravila povečevali. Kot smo pokazali, ima uvajanje PBZ pozitiven vpliv na zniževanje cen bioloških zdravil, zato si želimo večji privzem PBZ.

V poglavju 5 smo predstavili devet najpomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na privzem PBZ. Te smo določili na podlagi pregleda literature in intervjujev s strokovnjaki s področja zdravil. To so sistemski ukrepi in pobude, ki spodbujajo uvajanje PBZ, uvedba proste zamenjave referenčnih in PBZ, klinične izkušnje, stališča in informiranost zdravstvenih delavcev in bolnikov o PBZ, režim izdajanja PBZ, lastnosti bolezni, za katero je PBZ namenjeno, značilnosti trga, čas od uvedbe prvega PBZ z določeno učinkovino ter razvoj novih farmacevtskih oblik in modificiranje učinkovin.

Pomanjkanje sistemskih ukrepov in pobud za uvajanje PBZ je bil s strani intervjuvancev najpogosteje naveden vzrok, ki zavira uvajanje PBZ v Sloveniji. Uvajanje PBZ zahteva od zdravnika dodaten trud in čas; hkrati mu ne prinaša nobene koristi. Zato so potrebni ukrepi, ki bodo spodbudili zdravnike k pogostejšemu predpisovanju PBZ ali pa ukrepi, ki bodo odgovornost za zamenjevanje PBZ prenesli na zavarovalnico, zdravnik pa bo dolžan slediti navodilom zavarovalnice. Drug pomemben sistemski ukrep, ki bi lahko prispeval k boljšemu privzemu PBZ v Sloveniji, je izboljšanje sistema javnih razpisov za naročanje bioloških zdravil v bolnišnicah.

Naslednji dejavnik, ki vpliva na privzem PBZ je vpeljava proste zamenjave referenčnih in PBZ. Mnenja o varnosti proste zamenjave bioloških zdravil pa so tako po svetu kot v Sloveniji deljena, saj nekateri verjamejo, da naj bi menjavanje med biološkimi zdravili povečalo možnost za hude neželene učinke. Pomanjkanje kliničnih izkušenj je naslednji dejavnik, ki pomembno vpliva na privzem PBZ. Z nabiranjem pozitivnih izkušenj zdravniki postanejo bolj dovzetni za predpisovanje PBZ, zato pričakujemo, da bodo nove klinične izkušnje v prihodnosti spodbudile privzem PBZ. Prav tako bodo dodatne klinične izkušnje in pogostejša uporaba PBZ vplivale na stališča ter informiranost zdravnikov in bolnikov do PBZ; stališča teh deležnikov so pomemben dejavnik, ki lahko zavira ali spodbuja privzem PBZ.

Na privzem PBZ vpliva tudi režim izdajanja zdravila. Spodbujanje privzema PBZ v bolnišnicah je enostavnejše kot spodbujanje privzema PBZ, ki jih predpisujejo zdravniki na

primarni ravni in se izdajajo na recept; posledično je privzem PBZ, ki se uporabljajo v bolnišnicah, boljši.

Na privzem PBZ vplivajo tudi lastnosti bolezni, za zdravljenje katerih je zdravilo namenjeno. Za zdravljenje kroničnih bolezni bolniki prejemajo zdravilo celo življenje. To pomeni, da je pri kroničnih boleznih delež bolnikov, ki še niso prejeli nobene terapije, manjši kot pri akutnih boleznih. Ker mnogi zdravniki uvajajo PBZ le pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z referenčnim zdravilom, je torej pričakovan privzem PBZ za zdravljenje kroničnih bolezni počasnejši.

Na privzem PBZ pa ne vplivajo le značilnosti zdravila in bolezni, pač pa tudi značilnosti trga. Privzem PBZ je hitrejši v državah, ki imajo nižje izdatke za zdravila in medicinske pripomočke. Eden od razlogov za to je, da so v nekaterih državah z nižjimi izdatki v zdravstvu prisotne omejitve predpisovanja originalnih bioloških zdravil, zato se ob pojavu PBZ uporaba le-teh hitro uveljavi. Hkrati pa je pogosto v državah, ki imajo višje izdatke za zdravila, potreba po omejevanju teh izdatkov in s tem potreba po PBZ manjša. Privzem PBZ naj bi bil prav tako slabši v državah, ki imajo velik tržni delež generičnih zdravil.

Privzem PBZ korelira tudi s časom od uvedbe prvega PBZ z določeno učinkovino. Dlje časa, kot so PBZ z določeno učinkovino prisotna na trgu, več možnosti so imela, da so se uveljavila in pridobila določen tržni delež v primerjavi z originalnimi zdravili. Dodaten dejavnik, ki lahko zavira privzem PBZ, je razvoj novih farmacevtskih oblik in modificiranje učinkovin, s katerimi lahko proizvajalci originalnih zdravil zaščitijo svoj tržni delež.

V tej nalogi smo analizirali trg podobnih bioloških zdravil v Sloveniji. Izpostavili smo dejavnike, ki omejujejo analizo trga bioloških zdravil na podlagi javno dostopnih podatkov in predlagali spremembe, ki bi v prihodnosti omogočile boljšo analizo. Prikazali smo pomen uvajanja PBZ za obvladovanje izdatkov v zdravstvu in dejavnike ter ukrepe, s katerimi lahko ta privzem pospešimo. V prihodnosti pričakujemo nadaljnji razvoj trga PBZ tako v Sloveniji kot v svetu. Če bomo želeli ta privzem pospešiti in izkoristiti potencialne prihranke, ki jih PBZ prinašajo, bodo potrebni dodatni ukrepi na sistemskem nivoju.

## LITERATURA IN VIRI

1. Addis, A. & Magrini, N. (2002). New approaches to analysing prescription data and to transfer pharmacoepidemiological and evidence-based reports to prescribers. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 11, 721–726.
2. Alves, J. d., Osorio-de-Castro, C. G., Wettermark, B. & Borges Luz, T. C. (2018). Immunosuppressants in Brazil: underlying drivers of spending trends, 2010–2015. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18(5), 565–572.
3. Baldo, B. A. (2016). *Safety of Biologics Therapy*. Springer International Publishing Switzerland.

4. Beall, R. F., Hwang, T. J. & Kesselheim, A. S. (2019). Pre-market development times for biologic versus small-molecule drugs. *Nature Biotechnology*, 37, 708–711.
5. Beck, M., Michel, B., Rybarczyk-Vigouret, M.-C., Levêque, D., Sordet, C., Sibilia, J. & Velten, M. (2017). Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs*, 9(2), 384–391.
6. Belloni, A., Morgan, D. & Paris, V. (2016). *OECD Health Working Papers No. 87 - Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges*. Paris: OECD.
7. Bes, R. E., Wendel, S., Curfs, E. C., Groenewegen, P. P. & De Jong, J. D. (2013). Acceptance of selective contracting: the role of trust in the health insurer. *BMC Health Services Research*, 13.
8. Bošnjak, D. (2019, 27. avgust). *V zlati sredini po dosegljivosti zdravil*. Pridobljeno iz <https://www.delo.si/zdravje/v-zlati-sredini-po-dosegljivosti-zdravil-216391.html>
9. Braithwaite, J., Zurynski, Y., Ludlow, K., Holt, J., Augustsson, H. & Campbell, M. (2019). Towards sustainable healthcare system performance in the 21st century in high-income countries: a protocol for a systematic review of the grey literature. *BMJ*, 9.
10. Čufar, A. (2015). Biološka in podobna biološka zdravila - kako izmeriti podobnost? *Farmacevtski vestnik*, 66, 250–255.
11. Došenović Bonča, P. & Sambt, J. (2019). *Posodobitev publikacije Miti in resnica o cenah zdravil v Sloveniji 2019*. Ljubljana: School of Economics and Business, Centre of Business Excellence.
12. Došenović Bonča, P. (2010). *Inovacije kot dejavnik učinkovitosti in uspešnosti bolnišnic v Sloveniji* (doktorska disertacija). Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Ekonomska Fakulteta.
13. Dragoš, M., Germovnik, T. & Abazović, M. (2013). *Biološka zdravila: o pravilni in varni uporabi zdravil*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo.
14. Dranitsaris, G., Amir, E. & Dorward, K. (2011). Biosimilars of Biological Drug Therapies. *Drugs*, 71(21), 1527–1536.
15. Drinovec, J. (2006). Klinična farmakologija. *Zdravstveni vestnik*, 75, 483–489.
16. EMA – European Medicines Agency. (2019a). *Biosimilar medicines: Overview*. Pridobljeno 9. oktobra 2019 iz <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
17. EMA – European Medicines Agency. (2019b). *Authorised medicines*. Pridobljeno 9. oktobra 2019 iz [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36)
18. EMA – European Medicines Agency / EC – European Commission. (2019). *Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals*. London: EMA.

19. Eurostat. (2014). *Glossary: Fisher price index*. Pridobljeno 16. februarja iz [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:Fisher\\_price\\_index](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:Fisher_price_index)
20. Fürst, J. (2017, 13. oktober). *Poraba zdravil z vidika racionalnega predpisovanja*. Pridobljeno 15. novembra 2019 iz [https://www.mf.uni-lj.si/application/files/7315/3842/4712/MTP\\_fuerst.pdf](https://www.mf.uni-lj.si/application/files/7315/3842/4712/MTP_fuerst.pdf)
21. Fürst, J. (2018, 10. maj). *Poraba zdravil z vidika racionalnega predpisovanja*. Pridobljeno 15. novembra 2019 iz [https://www.mf.uni-lj.si/application/files/7415/4023/8862/Modul\\_DM\\_2018.pdf](https://www.mf.uni-lj.si/application/files/7415/4023/8862/Modul_DM_2018.pdf)
22. Fürst, J. (2019). *Pojasnila k omejitvam predpisovanja zdravil v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja za zavarovance*. Pridobljeno 20. novembra 2019 iz <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/1BA31B84D4281BCAC12579F7003BD73C>
23. FDA – U. S. Food & Drug Administration. (2019). *Biosimilar Product Information*. Pridobljeno 30. oktobra 2019 iz <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>
24. Felix, T., Jordan, J. B., Akers, C., Patel, B. & Drago, D. (2019). Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(3), 231–240.
25. Global Market Insights. (2019, 22. maj). *The Biosimilars Market will hit \$69 billion by 2025: Global Market Insights, Inc.* Pridobljeno 25. novembra 2019 iz <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/05/22/1840591/0/en/The-Biosimilars-Market-will-hit-69-billion-by-2025-Global-Market-Insights-Inc.html>
26. Gracar, I. (2019, 18. september). *Slovensko zdravstvo: izjema na zemljevidu zdravstvenih ureditev?* Pridobljeno iz <https://www.delo.si/gospodarstvo/novice/slovensko-zdravstvo-izjema-na-zemljevidu-zdravstvenih-ureditev-226297.html>
27. Gutka, H. J., Yang, H. & Kakar, S. (2018). *Biosimilars: Regulatory, Clinical, and Biopharmaceutical Development*. Cham: Springer.
28. Hsieh, C. & Sloan, F. A. (2008). Adoption of Pharmaceutical Innovation and the Growth of Drug Expenditure in Taiwan: Is It Cost Effective? *Value in health*, 11(2), 334–344.
29. IQVIA. (2018a). *Advancing Biosimilar Sustainability in Europe*. The IQVIA Institute.
30. IQVIA. (2018b). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. IQVIA.
31. IQVIA Institute. (2019). *The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023*. IQVIA.
32. Janežič, A. & Kos, M. (2015). Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. *Farmacevtski vestnik*, 66(5), 378–386.
33. JAZMP. (2014). *Odgovori na vprašanja GIZ Foruma o uvajanju podobnih bioloških zdravil*. Pridobljeno 28. oktobra 2019 iz [https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZH/Uvajanje\\_PodBiolZdr\\_QA\\_GIZForum\\_junij\\_2014.pdf](https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZH/Uvajanje_PodBiolZdr_QA_GIZForum_junij_2014.pdf)

34. JAZMP. (2017a). *Medsebojno zamenljiva zdravila*. Pridobljeno 25. novembra 2019 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/medsebojna-zamenljivost-zdravil/>
35. JAZMP. (2017b). *Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom*. Pridobljeno 25. novembra 2019 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/>
36. JAZMP. (2017c). *Predstavitev področja cene zdravil*. Pridobljeno 25. novembra 2019 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/>
37. JAZMP. (2017d). *Baza podatkov o zdravilih*. Pridobljeno 20. oktobra 2019 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/baza-podatkov-o-zdravilih/>
38. JAZMP. (2017e). *Namen klasifikacijskega sistema ATC*. Pridobljeno 30. oktobra 2019 iz <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atc-hum-klasifikacija/>
39. JAZMP. (2019a, 30. oktober). *Seznam PBZ z dovoljenjem za promet v EU*. (interno gradivo). Ljubljana: JAZMP.
40. JAZMP. (2019b, 7. december). *Seznam bioloških zdravil*. (interno gradivo). Ljubljana: JAZMP.
41. Jensen, T. B., Bartels, D., Aggerholm Sædder, E., Klindt Poulsen, B. & Ejdrup Andersen, S. (2020). The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(1), 35–40.
42. Karampli, E., Souliotis, K., Polyzos, N., Kyriopoulos, J. & Chatzaki, E. (2014). Pharmaceutical innovation: impact on expenditure and outcomes and subsequent challenges for pharmaceutical policy, with a special reference to Greece. *Hippokratia*, 18(2), 100–106.
43. Kent, D., Rickwood, S. & Di Base, S. (2017). *Disruption and maturity: The next phase of biologics*. Quintiles IMS.
44. Kivitz, A., Cohen, S., Dowd, J. E., Edwards, W., Thakker, S., Wellborne, F. R. & Segurado, O. G. (2006). Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody adalimumab: the TOUCH trial. *Clinical Therapeutics*, 28(10), 1619–1629.
45. Kos, M. (2015). Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farmacevtski vestnik*, 66(3), 239–244.
46. Kostnapfel, T. & Albrecht, T. (2019). *Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2018*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje.
47. Kostnapfel, T. & Korošec, A. (2020). *Prikaz porabe bolnišničnih zdravil v Sloveniji*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno 20. februarja iz [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_bolniscnicnih\\_zdravil\\_2018\\_koncno.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_bolniscnicnih_zdravil_2018_koncno.pdf)
48. KPMG. (2019). *Improving healthcare delivery in hospitals by optimized utilization of medicines*. KPMG Advisory N.V.

49. Križaj, Ž. (2016). *Dekompozicija rasti izdatkov za zdravila na recept v Sloveniji v obdobju od 2001 do 2015* (magistrsko delo). Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta.
50. Kwon, H. Y., Yang, B. & Godman, B. (2015). Key Components of Increased Drug Expenditure in South Korea: Implications for the Future. *Value in health regional issues*, 6, 14–21.
51. Morgan, S. (2014). Drug Spending in Canada: Recent Trends and Causes. *Medical Care*, 42(7), 635–642.
52. Moorkens, E., Meuwissen, N., Huys, I., Declerck, P., G. Vulto, A. & Simoons, S. (2017a, 8. junij). *The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape*. Pridobljeno 5. oktobra 2019 iz <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00314/full>
53. Moorkens, E., Vulto, A., Huys, I., Dylst, P., Godman, B. & Keuerleber, S. (2017b). Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLOS ONE*, 12(12), 1–17.
54. Mordor Intelligence. (2019). *Biopharmaceuticals Market - Growth, Trends, and Forecast (2019 - 2024)*. Pridobljeno 10. oktobra 2019 iz <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/global-biopharmaceuticals-market-industry>
55. Mousnada, M. A., Shafieb, A. A. & Ibrahim, M. I. (2014). Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditures. *Health Policy*, 116, 137–146.
56. MZ, JAZMP, ZZS & NIJZ. (2019). *Iskanje podatkov*. Pridobljeno 10. oktobra iz [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
57. Niazi, S. K. (2016). *Biosimilars and interchangeable biologics: tactical elements*. Boca Raton: CRC Press.
58. NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje. (2014). *Zdravstveni statistični letopis 2013: 7 Ambulantno predpisana zdravila*. Pridobljeno 3. novembra 2019 iz [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2013/7\\_ambulantno\\_predpisana\\_zdravila\\_18.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2013/7_ambulantno_predpisana_zdravila_18.pdf)
59. Odinet, J. S., Day, C. E., Cruz, J. L. & Heindel, G. A. (2018). The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(10), 952–959.
60. OECD. (2015). *Fiscal Sustainability of Health Systems: Bridging Health and Finance Perspectives*. Paris: OECD Publishing.
61. OECD. (2019). *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing.
62. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. (2017). *Slovenija: Zdravstveni profil leta 2017, State of Health in the EU*. Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels: OECD Publishing.
63. OECD, Eurostat and World Health Organization. (2017). *A System of Health Accounts 2011: Revised edition*. Paris: OECD Publishing.
64. OECD/EU. (2018). *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing.



65. O'Callaghan, J., Barry, S. P., Bermingham, M., Morris, J. M. & Griffin, B. T. (5. September 2018). Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1–11.
66. Pristavec Đogić, M. (2013, 19. november). *PP - Primerjalni pregled cene zdravil*. Pridobljeno 28. november 2019 iz [https://fotogalerija.dz-rs.si/datoteke/Publikacije/Zborniki\\_RN/2013/Cene\\_zdravil.pdf](https://fotogalerija.dz-rs.si/datoteke/Publikacije/Zborniki_RN/2013/Cene_zdravil.pdf)
67. Quianzon, C. C. & Cheikh, I. (16. Julij 2012). History of insulin. *Community Hosp Intern Med Perspect*, 2(2).
68. Rednak, A. (2018a, 2. oktober). *ZZZS: S tremi novimi terapevtskimi skupinami zdravil do dveh milijonov evrov prihranka*. Pridobljeno iz <https://www.finance.si/8939357/ZZZS-S-tremi-novimi-terapevtskimi-skupinami-zdravil-do-dveh-milijonov-evrov-prihranka>
69. Rednak, A. (2018b, 26. september). *Kako dolgo bodo zavarovancem še dostopna nova dragazdravila*. Pridobljeno iz <https://www.finance.si/8939072/Kako-dolgo-bodo-zavarovancem-se-dostopna-nova-draga-zdravila>
70. Rednak, A. (2020, 16. januar). *Absurd javnega naročanja zdravil: kako UKCL ni pobral 1,3 milijona evrov prihranka*. Pridobljeno iz <https://www.finance.si/8956946/Absurd-javnega-narocanja-zdravil-kako-UKCL-ni-pobral-13-milijona-evrov-prihranka>
71. Reinke, T. (2019, 25. januar). *Why Biosimilars Can Never Be Identical To Originators—and Why They Don't Need To Be*. Pridobljeno iz <https://www.managedcaremag.com>
72. Rémuzat, C., Doreyb, J., Cristeaub, O., Ionescuc, D., Radièrec, G. & Toumi, M. (2017). Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1–15.
73. Rovira, J., Espín, J., García, L. & Olry de Labry, A. (2011). *The impact of biosimilars' entry in the EU market*. *Andalusian Sch Pub Health*.
74. Rovira, J., Lindner, L., Giménez, E., Espín, J., Olry de Labry, A. & García, L. (2013). Biosimilars in the European market. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 2(1), 30–35.
75. Soppi, A., Heino, P., Kurko, T., Maljanen, T., Saastamoinen, L. & Aaltonen, K. (2018). Growth of diabetes drug expenditure decomposed—A nationwide analysis. *Health Policy*, 122, 1326–1332.
76. Sosulski, N. (2019). A brief overview of biosimilars and factors limiting their uptake. *Canadian Pharmacists Journal / Revue Des Pharmaciens Du Canada*, 152(6), 364–366.
77. SURS – Statistični urad Republike Slovenije. (2019, 20. junij). *Tekoči izdatki za zdravstveno varstvo so bili v 2017 višji kot v 2016, znašali so 3.520 milijonov EUR*. Pridobljeno iz <https://www.stat.si/StatWeb/News/Index/8197>
78. Štrukelj, B., Kos, J., Jeras, M. K., Bratkovič, T., Premuš Marušič, A. & Laptoš, T. (2015). *Biološka zdravila*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.
79. van Overbeeke, E., De Beleyr, B., de Hoon, J., Westhovens, R. & Huys, I. (2017). Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *Biodrugs*, 31(5), 447–459.

80. WHO. (2018). *Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends*. World Health Organization.
81. WHO. (brez datuma a). *The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences*. Pridobljeno iz [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/)
82. WHO. (brez datuma b). *Defined Daily Dose (DDD)*. Pridobljeno iz [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/)
83. WHOCC. (2018). *Definition and general considerations*. Pridobljeno 11. februarja 2020 iz [https://www.whooc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
84. Wu, J., Yue, N. & Xu, W. (2013). Increasing Anti-Infective Drug Expenditure in Tianjin, China: A Decomposition Analysis. *Value in health regional issues*, 2, 37–42.
85. Yip, S. (2019). *Top 10 Best-Selling Drugs of 2018 Fund US and EU Pharma R&D*. Informa UK Ltd.
86. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2016, 25. Marec). Skromno predpisovanje podobnih bioloških zdravil (PBZ). *Recept - Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja*, 22–23.
87. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2018, 24. september). *Recept - Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja*.
88. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019a). *Podatki o porabi zdravil*. Pridobljeno 10. oktobra 2019 iz [https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila\\_in\\_zivila\\_za\\_osebne\\_zdravstvene\\_namene/podatki\\_o\\_porabi\\_zdravil!/ut/p/z1/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N\\_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/](https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/)
89. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019b). *Medsebojno zamenljiva zdravila z najvišjo priznano vrednostjo*. Pridobljeno iz [https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila\\_zivila/zdravila\\_medsebojna!/ut/p/z1/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8zizQx8HT08DQw93A0NnQ08vZwtTIyDw4wN3I30C7IdFQFmJsRM/](https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_medsebojna!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8zizQx8HT08DQw93A0NnQ08vZwtTIyDw4wN3I30C7IdFQFmJsRM/)
90. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019c). *Strateški razvojni program Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije za obdobje od 2020 do 2025*. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.
91. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019d). *Poslovno poročilo za leto 2018*. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.
92. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019e). *Razvrščanje zdravil na listo*. Pridobljeno iz [https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila\\_in\\_zivila\\_za\\_osebne\\_zdravstvene\\_namene/razvrscanje\\_zdravil\\_in\\_zivil\\_na\\_listo/razvrscanje\\_zdravil\\_na\\_listo](https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/razvrscanje_zdravil_in_zivil_na_listo/razvrscanje_zdravil_na_listo)
93. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019f). *Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene*. Pridobljeno iz [https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila\\_zivila/zdravila\\_in\\_zivila!/ut/p/z1/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8zizQx8HT08DQw9DIK9XA08jQPNTI0sjQ0M3I30C7IdFQFaL9P6/](https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_in_zivila!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8zizQx8HT08DQw9DIK9XA08jQPNTI0sjQ0M3I30C7IdFQFaL9P6/)

94. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2019g). *Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil*. Pridobljeno iz [https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila\\_zivila/terapevstke\\_skupine/!ut/p/z1/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N\\_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLI0M3I30C7IdFQF8tBh\\_/](https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/terapevstke_skupine/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLI0M3I30C7IdFQF8tBh_/)



## **PRILOGE**



## **PRILOGA 1: Zapis pogovora s prim. mag. Jurijem Fürstom, dr. med.**

Ljubljana, 13. 1. 2020

### **Kaj mislite, da je glavni vzrok za velike razlike v privzemu PBZ z različnimi učinkovinami?**

Enega samega vzroka ni; gotovo jih je več. Če začnemo s proizvajalci, s farmacevtsko industrijo, tam se vedno vse začne. Biološka zdravila so bila vedno draga; tam se je vedno vrtelo ogromno denarja. To pomeni ogromno denarja za marketing, kar so firme s pridom izkoriščale. Leta in leta je bil to bogat marketing – kongresi, večerje, predavanja, satelitski simpoziji, torej ves ta cirkus okoli novih zdravil. Če je velika prodaja, če so zdravila »blockbusterji«, je denarja za marketing ogromno in to se s pridom izkorišča. Leta in leta so investirali v to področje in že nekaj let preden so pričeli padati patenti, so sami pripravljali alternative – nova zdravila ali nove variante, kot je na primer pegiliran filgrastim, ki ima podaljšano delovanje – in se začeli pripravljati na padce patentov. Hkrati so pričeli tudi zdravnike strašiti pred »biosimilarji« in jih spodbujati, da so se začeli spraševati: »Že res, da bodo padli patenti, ampak kdo nam bo zagotavljal isto varnost, učinkovitost in tako naprej?« To so bila leta in leta sistematskega dela in to se nekje pozna. Če ti nekdo leta in leta pamet usmerja in spodbuja določene ideje in pomisleke, potem se to prime. Mogoče ne čisto pri vseh, pri veliki večini pa gotovo. To je vse izjemno dobro naštudirano, ta farmacevtski marketing. Tega se je treba zavedati. Kot rečeno, so bili zdravniki leta in leta bombardirani s strani originatorjev in ko so padli patenti in z nekaj tečnobe iz ZZZS-ja – mi smo tako ali tako najhujši krivec za vse, kar je slabega v zdravstvu, delamo nadzore, sankcioniramo zdravnike, ne plačujemo vsega, kar oni naredijo, milijon grehov imamo in potem jim še tečnarimo, da morajo predpisovati zdravila in »switchati«, zamenjevati zdravila. Objektivno gledano, če ima bolnik nekaj let neko zdravilo in ti na recept napišeš drugo zdravilo z isto učinkovino, je to problem. Biološka zdravila imajo vedno pripomočke; zapakirane so razne oblike ampul, itd. Ta zdravila niso a priori medsebojno zamenljiva. Če hočeš pacientu dati drugo zdravilo – četudi ima isto zdravilno učinkovino – in mu zamenjaš s tem tudi aparat, se mora nanj navaditi. Znati mora rokovati z njim in moraš ga prepričati, da s tem ne bo ničesar izgubil, da ima nekaj enakovrednega. Torej imaš s tem dodatno delo. Če imaš zelo polne ambulante, je to kar močen argument. Torej, nekaj je industrijski del in nekaj je ta objektivni del, ki sem ga zdaj opisal, pri zdravniku. To pomeni, da moraš biti posebej motiviran, da predpišeš cenejše zdravilo. Pa nekaj moraš imeti od tega, česar pa nimaš. Za to, da se z bolnikom ukvarjaš in mu menjaš zdravilo, ki je bilo utečeno in je dobro delovalo, v ambulanti čisto nič dodatnega ne dobiš. Poleg tega obstaja še tveganje, da se bo pri spremembi kaj zalomilo. Pacienti pa imajo ravno tako bolj ali manj najraje kar ista zdravila, zlasti če so učinkovita. Nihče med temi partnerji ni motiviran za spremembe razen ZZZS, in to samo zaradi finančnega vidika. Tako je to kar težko delo. Zdravniki po drugi strani skušajo razumeti, da moramo privarčevati, da so te paralale predvsem zato, da padajo cene. Vsi se zavedamo, da se bodo »biosimilarji« umaknili s trga, če nimajo volumna in če ne dosežejo dovolj tržnega deleža. Nekdo, ki proda v Sloveniji 10 ampul v enem letu, ne bo mogel

obstati. Zlasti če znižaš ceno, moraš imeti večji volumen, če hočeš preživeti. Kljub temu so še vedno visoke cene. Tudi »biosimilarji« nimajo nizkih cen, a vendarle potrebujejo večji promet. Zato je to kar tak kompleksen problem.

### **Kakšno je vaše mnenje o medsebojni zamenljivosti bioloških zdravil in kakšna so vaša pričakovanja glede prihodnosti?**

Nekatere države so že uvedle medsebojno zamenljivost – Poljska in menda baltske države; Francija je v fazi uvedbe; Nemčija je tudi že sprejela zakon, a zdi se mi, da izvajati še niso začeli. Tudi mi smo dali za Zakon o zdravilih, ki se ravnokar spreminja, predlog, da se uvede medsebojna zamenljivost za biološka zdravila. To je seveda področje agencije (JAZMP, op. a.), torej ni v naši pristojnosti, oziroma zakon pripravlja ministrstvo skupaj z agencijo. Od nas so dobili uradno obrazložen predlog, da vključijo v zakon možnost, da agencija po svojih merilih omogoči medsebojno zamenljivost. Kaj bo, pa ne vem. Mislim, da bi morali sprejeti, a po drugi strani ne verjamem, da bodo, ker za to potrebuješ kar precej civilnega poguma.

### **Je še kakšen drug ukrep, za katerega mislite, da bi lahko pripomogel k boljšemu uvajanju PBZ?**

Vsekakor. Nemci so na primer deželno organizirani in združenja zdravnikov po deželah so se dogovorila za organizirano uvajanje »biosimilarjev«. Dogovorili so se, da bodo vsako leto povečali delež PBZ v predpisovanju. Tako so vsi zdravniki nekako obljubili zavarovalnicam, da bo ta delež vsako leto višji, torej prostovoljno. In se tega kar držijo. Pogledajte, tržni delež »biosimilarjev« v Zahodni Evropi je 2,2 %, mi imamo pa 0,8 %. Torej oni imajo skoraj trikrat več. Tako so očitno učinkovitejši. Vse zahodne države skupaj. Na primer Nizozemci in Finci so menda tudi uvedli medsebojno zamenljivost ali pa so vsaj agencije podale izjavo, da so z njihovega vidika medsebojno zamenljiva, da ni treba komplicirati, da se lahko vsi uporabniki v sistemu zanesejo, da je varnost preizkušena in da menjava ni problematična.

### **Kaj pa mogoče širše? Se vam zdi, da bi lahko še kakšen drug ukrep zunaj okvira bioloških zdravil pomembno pripomogel k omejevanju rasti izdatkov za zdravila?**

Ja, generično predpisovanje – da se predpiše zdravilo s splošnim imenom in potem farmacevt izda najcenejšo paralelo. To je uvedeno že v kar nekaj državah za vsa zdravila, kar torej vključuje tudi biološka zdravila. Mislim, da so to uvedli Poljaki in baltske države. Ta ukrep je še posebej pomemben, ko uvajaš. S cenami je tako, da je, ko pride prva paralela, prvi »biosimilar« na trg, cena bistveno nižja. Običajno zahtevamo približno 40 % nižjo ceno, kar običajno tudi dosežemo. To pomeni, da sta drugi, tretji že na polovici cene. Potem začnejo padati še mednarodne cene oz. so že padle, kar pomeni, da je že pri agenciji osnovna cena nižja, potem naša ... Potem še dodatno padajo. Tako je potem na primer pri infliksimabu, ki je brez patenta v bolnišnicah že kar dolgo in ima najvišji delež, 63 % – tukaj bolnice ne komplicirajo več in vzamejo najcenejšo paralelo in zato vse cene padajo. Njihova cena je zdaj že nekje na 10-20 % izhodiščne cene. To so zdaj realne produkcijske cene, a še tu so rezerve. Če bi torej enemu od teh zagotovili visok tržni delež, če bi naredili razpis na ravni



cele Slovenije, bi prišli na ceno med 5 in 10 % izhodiščne. To so realne cene. Poleg tega so seveda potrebne še raziskave in razvoj in tako naprej, vendar to ni nikoli 90 % cene. Pri teh cenah je dobičkov veliko, tako da so realne cene v nekaj procentih izhodiščnih, ki jih postavljajo. Ta predlog generičnega predpisovanja smo tudi mi vključili v Zakon o zdravstvenem varstvu, ki je obtičal v predalu – prejšnji zakon od ministrice Kolar.

### **V novem predlogu zakona generično predpisovanje ni vključeno?**

Novega predloga zakona trenutno ni. Oni so to pospravili; sedaj se ukvarjajo s prostovoljnimi zavarovanji.

### **Kakšna so vaša pričakovanja glede razvoja trga PBZ v Sloveniji?**

Mi se pogovarjamo s strokami, z vsako posamezno. Občasno gremo na kakšne njihove sestanke predstaviti na klinike in ves čas predstavljamo in govorimo in jih spodbujamo na nek lep način, kot vemo in znamo. Ves čas jim govorimo, da novih zdravil ne bo, če ne bodo predpisovali »biosimilarjev«. Moramo prihraniti, če hočemo uvajati nova zdravila.

### **Kakšno se vam zdi stališče slovenskih zdravnikov do PBZ? Se vam zdi, da so zdravniki še vedno negativno usmerjeni proti PBZ ali se ta trend obrača?**

Malo bolj gotovo je. Lažje je pri tistih zdravilih, ki se jemljejo krajši čas. Če imaš filgrastim, se da samo eno ampulo in je čisto vseeno kaj bolnik dobi. Če pa imaš trajno zdravljenje in kroničnega bolnika, ki je komaj stabiliziran, pa nikoli ne veš, kdaj bo postal rezistenten na biološko zdravilo; biološka zdravila postanejo slej ko prej manj učinkovita, praktično nobeno ne deluje celo življenje – ali nastanejo protitelesa, ali je kaj drugega... Tako da tam verjamem, da imajo določene objektivne zadržke. Marsikdaj pa enostavno za to ni časa; ne spomniš se, nisi motiviran. Mislim, da bo tržni delež počasi rasel; mogoče bomo tudi mi začeli s terapevtskimi skupinami – to je s tem sistemom najvišjih priznanih vrednosti, to je še vedno ena možnost. Ampak tudi to je vedno vprašanje, ker če imaš majhen tržni delež enega zdravila, ki ga moraš povečati, ga daš v isto skupino in glede na to zdravilo določiš ceno in se potem originator prilagodi tej ceni; potem nihče ne bo pisal »biosimilarjev«. Rekli bodo: »Tako ali tako je originator enako drag. Zakaj pa potem rabimo biosimilarje?« Hočem reči, da imamo določene sistemske ukrepe na razpolago, a jih nočemo uvesti, ker se bojimo, da bi povzročili več škode kot koristi. Ne vem, počasi bodo deleži gotovo naraščali, ampak bo potrebno veliko dela.

### **Torej, če povzameva – kateri so po vašem mnenju najpomembnejši dejavniki, ki bi lahko spodbudili povečanje tržnega deleža PBZ?**

Na prvem mestu je možnost določitve medsebojne zamenljivosti, kar je potrebno urediti v Zakonu o zdravilih, ki ga pravkar pripravlja Ministrstvo za zdravje; to bi izvajala potem Agencija za zdravila, ki ima to pristojnost. Na drugem mestu so generična predpisovanja. Ta dva ukrepa bi gotovo zagotovila bistveno višji delež kot zdaj.

**Se vam zdi, da bi lahko kakšni drugi deležniki, npr. zdravniki ali farmacevtska industrija s kakšnimi ukrepi pripomogli na tem področju?**

Farmacevtska industrija bi morala v prvi vrsti zmanjšati marketing oz. lahko bi rekel »decoupling« – prepovedati marketing oz. omogočiti zdravnikom neodvisnost. Sistemski ukrep, ki bi bil izjemno močan, je, da bi vse izobraževanje prešlo v breme javnih sredstev. To pomeni, da farmacevtska industrija ne bi smela več sponzorirati ničesar. S tem bi zdravnike odrezali od tega farmacevtskega korita in to bi bilo verjetno izjemno pozitivno: ne zgolj z vidika predpisovanja, ampak tudi sicer, da bi se navadili, da morajo biti vse informacije objektivne. To je vedno večji problem. Tudi najpomembnejši časopisi, ki objavljajo vse te velike članke, kot so New England Journal, JAMA, Lancet, imajo ogromno število člankov, kjer so soavtorji ljudje, ki so zaposleni v farmacevtski industriji. To je tako tesno prepleteno vse skupaj, da je prav patološko. Objektivnost se izgublja vedno bolj. Medicina in farmacija postajata vedno bolj žrtvi multinacionalk.

**PRILOGA 2: Zapis pogovora s prof. dr. Matijo Tomšičem, dr. med.**

Ljubljana, 16. 1. 2020

**Kako ocenjujete privzem PBZ v Sloveniji? Se vam zdi, da smo naprednejši od ostalih držav, za ostalimi državami; katera država bi nam lahko bila na tem področju za zgled?**

Pomembno je izhodišče, kje smo bili mi takrat, ko so prišla na trg biološko podobna zdravila. Mi smo pravzaprav do prihoda biološko podobnih zdravil lahko sodobno zdravili vse bolnike. Češka jih ni mogla, ker so imeli bistveno višja merila, da so uvedli biološka zdravila kot pa recimo Slovenija. Da o Madžarski, Poljski in o ostalih bivših vzhodnoevropskih državah sploh ne govorim. Dostopnost bioloških zdravil pred prihodom biološko podobnih zdravil je bila v Sloveniji zelo podobna kot v zahodnoevropskih državah, kar pomeni, da so praktično vsi bolniki, ki so ta zdravila potrebovali, ta zdravila tudi dobili. Zato je bilo to izhodišče med nami in na primer Češko pomembno drugačno. Čehi so zato ob prihodu PBZ imeli bistveno večji »pool« bolnikov, ki pred prihodom PBZ zaradi omejitev zdravstvenih zavarovalnic niso bili ustrezno zdravljeni. Ker se je ob prihodu PBZ cena izrazito znižala, je bilo prevzemanje PBZ na Češkem bistveno boljše v primerjavi s Slovenijo. Po drugi strani pa smo jih mi tudi slabše prevzemali kot na primer skandinavske države. Zakaj? Ker so v skandinavskih državah zavarovalnice in drugi deležniki v zdravstvu povedali prebivalcem: »Poglejte, zdravili vas bomo s cenejšimi zdravili, da bomo druge bolnike lahko zdravili z dražjimi zdravili. Da prihranimo.« Tega v Sloveniji ni bilo. V Sloveniji je odgovoren za predpisovanje zdravnik in samo zdravniku je prepuščeno obveščanje o zamenjavi dražjega za cenejše zdravilo ter vsa nadaljnja, pogosto neprijetna komunikacija, ker ima v Sloveniji bolnik občutek, da se mu nekaj jemlje, kar mu pripada. V Skandinaviji pa so to rešili. To zavarovalnice povejo in zavarovalnice komunicirajo z bolniki. Pri nas pa to komunikacijo,

ko mu vzameš neko zdravilo, ki mu pomaga, in mu hočeš dati cenejše zdravilo, prepustijo zdravnikom. Ta »dirty« del naj kar zdravnik opravi. Tako da so Skandinavci bistveno bolje prevzeli PBZ kot Slovenija. Menim, da smo PBZ dobro prevzeli oz. posvojili, čeprav smo vključili samo in izključno nove bolnike. Od trenutka, ko so bila na voljo biološko podobna zdravila, je večina novih bolnikov dobila biološko podobna zdravila, nismo pa opravili zamenjave zdravil.

**Kakšno se vam zdi nasploh stališče slovenskih zdravnikov do tovrstnih zamenjav? Se vam zdi, da so vsi bolj za uvajanje PBZ zgolj pri novih bolnikih? Ali je ta »switch« med originalnimi in PBZ dobro sprejet?**

Ne bom govoril za vse zdravnike, a lahko dovolj suvereno rečem za področje revmatologije. Če imaš na voljo 15 minut časa dvakrat na leto za komunikacijo z bolnikom, ki ima biološko zdravilo, je v teh dvakrat 15 minut na leto to težko povedati. Takrat moraš pogledati, kaj se je zadnjih 6 mesecev dogajalo z bolnikom, ali je imel kakšne težave, ali se je bolezen poslabšala, kakšna dodatna zdravila je imel, kakšne neželene učinke, moraš oceniti aktivnost bolezni, predpisati mu moraš zdravilo, narekovati izvid in ga podpisati. Vse to v 15 minutah. In to se zgodi v bistvu 28-krat zapored v enem delovnem dnevu. Če moraš bolnika prepričevati, naj zamenja, da mu boš predpisal drugo zdravilo, ki je podobno itd. – tega časa v bistvu nimaš. Slovenija ima enostavno problem s številom zdravnikov. Slovenija je četrta od spodaj glede števila zdravnikov v EU – manj jih imajo Poljaki, Romuni in Združeno kraljestvo in približno toliko Irci. Imamo 21 % zdravnikov manj od povprečja EU. Zato je čas komunikacije med bolnikom in zdravnikom omejen. In v tem omejenem času lahko določene stvari poveš, določenih pa ne moreš. To, da moraš bolniku zamenjati zdravilo – o tem naj bolnike obvesti zavarovalnica: »Poglejte, tako smo se odločili. Odločili smo se zaradi ...« In potem bo zdravnik bolniku zamenjal zdravilo oz. predpisal biološko podobno zdravilo. Dokler sem mu sam dolžan dati vsa navodila, povedati, kaj se mu bo zgodilo, kako se mu bo zgodilo, da se verjetno ne bo nič zgodilo ... pa zelo težko. Bolniki rečejo: »A zdaj boste pa na meni varčevali, pa meni to zdravilo pomaga, pa jaz nisem mogel ničesar, zdaj pa lahko vse. Jaz tega zdravila ne bom zamenjal. Zakaj mi ga boste zamenjali? Celo življenje sem plačeval za zdravstveno zavarovanje.« Oprostite, to je stvar zavarovalnice. Skandinavci so to dobro uredili in če hočemo to narediti, bomo morali pri nas tudi. Morate pa vedeti, da se je na nekem drugem področju zgodilo, ko so »pregnali« originatorje s trga in so ostala samo biološko podobna zdravila, da so se počasi cene dvignile na raven originatorjev izpred let. Sam menim, da je super, če lahko na trgu zadržiš originatorje. Cene originalnih zdravil so se po prihodu PBZ izrazito znižale in se povsem približale PBZ. Menim, da smo morda z zamikom in na nekoliko drugačen način prišli do podobnih cen kot v drugih razvitih evropskih državah. Sam nisem ekonomist, a če imaš na trgu veliko ponudnikov, je manjša verjetnost za skok cene zdravil.

## **Na katerem trgu se je to zgodilo?**

Na Danskem, na eritopoetinu. Menim, da je bil prevzem PBZ v Sloveniji na področju revmatologije dober; posledično je sledil padec cen originalnih bioloških zdravil. Ceno so postavila biološko podobna zdravila in originatorji so se s ceno v nekaj mesecih približali biološko podobnim zdravilom. Bolnik je zadovoljen, ker dobi enako zdravilo, kot ga je prejemal že nekaj let, ZZZS plača skoraj enako ceno za biološko podobno kot za originalno biološko zdravilo in ponudnikov na trgu imamo šest, sedem. Zmaga za vse.

## **Kakšno je vaše mnenje o tem, da bi tudi pri bioloških zdravilih uvedli skupine medsebojno zamenljivih zdravil? Bi se vam to zdelo primerno ali ne?**

Jaz mislim, da ne. Zakaj? Ker je na primer znotraj TNF-alfa zaviralcev recimo 5 različnih zdravil, ponudnikov je pa še bistveno več. A vendarle, čeprav so vsi TNF-alfa zaviralci, se med seboj precej razlikujejo. Če ima bolnik poleg težav s sklepi ali hrbtenico še vnetje oči, uveitis, mu enega izmed teh petih zdravil TNF-alfa zaviralcev ne predpišeš, ker veš, da zdravilo ne bo vplivalo na vnetje oči. Izbereš takega, ki bo hkrati zaviral vnetje na hrbtenici, v sklepih in v očeh. Zdi se mi, da tu ni mogoče neposredno zamenjati, da je to veliko bolj kompleksna zadeva, kot pa recimo zniževanje holesterola in zamenjava tistih zdravil. Eden izmed TNF-alfa zaviralcev je adalimumab. Če me sprašujete, ali je mogoče med njimi krožiti – med različnimi proizvajalci in z isto učinkovino, rečem, da načeloma je. To kažejo izkušnje iz skandinavskih držav. Je pa to za bolnika precej neprijetno in seveda mora o tem zavarovalnica obvestiti bolnike. To tudi v Skandinaviji delajo – da za adalimumab dajo najprej zdravilo enega proizvajalca, potlej drugega proizvajalca. To je za bolnika nekoliko neprijetno, ker dobi vsakič drugo škatlo. Hkrati je problem farmakovigilanca, ker potem ne veš, katero zdravilo je kaj naredilo. Farmakovigilanca je pri bioloških zdravilih še vedno zelo pomembna, saj se še vedno učimo o neželenih učinkih. Če torej damo vsak mesec drugo zdravilo, ne vemo, katero zdravilo je kaj povzročilo. Če nekdo dobi tuberkulozo in je dobil 5 različnih zdravil v pol leta: ali vemo, katero zdravilo ga je nagnilo k tuberkulozi? Verjetno ne vemo. Če pa dobiva 6 mesecev isto zdravilo, točno vemo, katero zdravilo mu je najverjetneje sprožilo tuberkulozo.

## **Ko ravno govoriva o adalimumabu ... Prim. mag. Fürst mi je dal tole tabelo, kjer so prikazani deleži porabe PBZ. Opazila sem, da je pri zdravilih z adalimumabom ta delež res nizek, da Humira (referenčno zdravilo) zelo prevladuje, čeprav je imela v letu 2018 skoraj dvakrat višjo ceno kot PBZ ...**

Nima. Absolutno nima dvakrat višje cene. Lahko pogledava v sistem. Bom predpisal fiktivno zdravilo z adalimumabom in poglejva, kakšna je cena. Ampak morate vedeti, te cene, ki so tukaj, niso realne cene. ZZZS in farmacevtska podjetja imajo posebne dogovore, da morajo znižati ceno drugih zdravil in tako naprej. Če pogledava peresnik Benepali – cena je 463 EUR. To je biološko podobno zdravilo z etanerceptom; to sem imel ravno odprto. Zdaj pa poglejmo adalimumab. Humira peresnik, 424 EUR. Torej, ali je cenejše od Benepalija,

biološko podobnega zdravila? Odgovor je, da je. Originalno zdravilo z adalimumabom je cenejše od biološko podobnega zdravila z etanerceptom. Sedaj pa pogledjmo še Amgevita peresnik (PBZ z adalimumabom, op. a.): cena je 326 EUR.

**Torej 98 EUR cenejše od Humire.**

Drži. Bova Benepali primerjala še z Enbrelom.

**Ni nujno, da so vsa PBZ cenejša, ker so se originatorji prilagodili na ceno in so nekatera referenčna zdravila celo cenejša ...**

Saj o tem vam pripovedujem. Lahko pogledava še Enbrel, ki je originalno zdravilo za etanercept. Torej, Enbrel stane 486 EUR, biološko podobno zdravilo Benepali pa 463 EUR. Torej je biološko podobno zdravilo na mesečnem nivoju cenejše za 23 €. Humira je bilo globalno najbolj predpisano zdravilo; nobeno zdravilo ni bilo toliko predpisovano, kot je bila Humira. In tudi pri nas je ogromno bolnikov na Humiri. Delež novih bolnikov na biološko podobnem zdravilu je seveda majhen, ker je absolutni delež Humire tako zelo velik in ni mogoče gledati samo, kakšno je zdaj razmerje. Če imaš na začetku predpisovanja biološko podobnega adalimumaba res zelo veliko porabo originalnega zdravila in začneš uvajati biološko podobna zdravila vsem novim bolnikom, bo kar nekaj časa trajalo, da se bo to razmerje vsaj malo spremenilo.

**Torej, počasen privzem PBZ z adalimumabom izvira predvsem iz narave bolezni? Če prav razumem, gre za to, da ne gre za zdravilo, ki bi ga ves čas uvajali novim pacientom, ampak imate velik »pool« bolnikov, ki zdravilo že ...**

Mi imamo ogromen »pool«. Mi imamo na naši kliniki letno približno 200 novih bolnikov, ki jim postavimo diagnozo revmatoidni artritis ali spondiloartritis in so načeloma kandidati za zdravljenje z biološkimi zdravili. Približno 70 % jih zdravimo s klasičnimi zdravili, 30 %, to je približno 60 bolnikov na leto, pa se ne odzove na zdravljenje s poceni klasičnimi zdravili ali pa se pojavijo neželeni učinki teh zdravil. Ker v Sloveniji trenutno zdravimo približno 2.500 bolnikov z biološkimi zdravili, bo še nekaj časa razmerje med originalnimi in biološko podobnimi zdravili v korist prvih. Ni še tako, kot bi si Jurij (Jurij Fürst, op. a.) želel, ampak dejstvo je, da če bi vse izrinili in bi se AbbVie (proizvajalec Humire, op. a.) odločil, da bo šel ... Saj smo že imeli umik enega biološko podobnega zdravila, ker je imel premalo bolnikov. In verjetno se bo to še zgodilo. Če bi v celoti izrinili AbbVie iz trga, ne vem, kaj bi se zgodilo s cenami. Pa še nekaj je. Ta »pool« bolnikov, ki ga on gleda – to so bolniki, katerim zdravila predpisujejo dermatologi, gastroenterologi in revmatologi. Revmatologi smo zelo posvojili biološko podobna zdravila, a ne vem, ali to drži tudi za dermatologe in gastroenterologe. Zato so pa tudi cene padle, saj bi sicer originatorji, če bi jih isto predpisovali, ceno zadržali.

## **Kaj bi bil naslednji korak, ki bi ga lahko naredili v slovenskem zdravstvu, da bi se delež PBZ povečal oz. da bi se cena za biološka zdravila znižala?**

Menim, da bi morala zavarovalnica komunicirati z bolniki, kot so to na primer naredili pri uvedbi skupin primerljivih zdravil. Tega niso prepustili zdravnikom. Tudi ko ZZZS zavrne intenzivno fizikalno terapijo v naravnem zdravilišču in se bolniki meni pritožijo, jih napotim na ZZZS. V bodoče bo morala o strateških odločitvah oziroma omejitvah zavarovalnica ustrezno seznaniti zavarovance – podobno, kot jih seznanijo z novimi pravicami. O novih omejitvah pa trenutno bolnike praviloma seznanjamo zdravniki.

## **Kako pa bolniki gledajo na to? Kako se vam zdi, da bolniki na splošno gledajo na PBZ?**

Imamo nekaj izkušenj, ko smo zamenjali originalno zdravilo za biološko podobno zdravilo iz nemedicinskih razlogov. Šlo je za intravensko zdravilo. To pomeni, da bolnik pride na oddelek in imamo več časa za pogovor z njim. Kljub temu smo imeli kar veliko težav. Nekateri bolniki so bili ogorčeni: »Zdaj boste pa varčevali na nas; na najbolj bolnih boste varčevali!« Nekaterim bolnikom se je bolezen poslabšala in so to predpisovali zamenjavi zdravila. V resnici pa je šlo za nocebo učinek. V Sloveniji smo se našli balkanskega načina razmišljanja – ko si zdrav, želiš, da bi plačal čim manj davka oz. prispevka za ZZZS. Ko pa zbolíš, te nič ne zanima, od kod ta denar pride, ampak hočeš imeti vse samo »top«. In v resnici imamo v Sloveniji zelo dobro dostopnost do novih, inovativnih zdravil. Ali bo tako še dolgo, pa ne vem. Verjetno se bodo vse bolj uveljavljale določene omejitve in s temi bosta morala tako ZZZS kot tudi Ministrstvo za zdravje seznaniti državljane RS. Omejitve pa seveda morajo biti strokovno zelo čvrste.

## **Za konec bi vas vprašala le še nasploh o izdatkih za zdravila. Ti ves čas naraščajo, kar predstavlja velik problem ...**

13 %, 14 % v celotnem proračunu ZZZS se mi zdi. Torej gre 86 % denarja za vse ostalo. In samo zanimiva informacija o ceni zdravil. V zadnjih 4 letih so se cene TNF-alfa zaviralcev v ZDA zvišale za 88 % in enomesečno zdravljenje s Humiro stane 4.800 USD, medtem ko so se v Sloveniji v tem obdobju cene bistveno znižale in stane enomesečno zdravljenje s Humiro 424 EUR.

## **No, ampak če greva na teh 13, 14 %. Ali se vam zdi, da bi lahko še kakšen drug ukrep izven okvira bioloških zdravil pomembno pripomogel k nižji rasti izdatkov za zdravila v Sloveniji?**

Ja, seveda. Participacija.

## **Lahko poveste kaj več?**

Ker je pri nas vse zastoj, ni nič vredno. Ti greš, vzameš vrečko z zdravili in jih daš v predal. Ko so bila biološka zdravila še dražja, je ena bolnica vzela zdravila za 4.500 EUR. Čez 3

mesece je imela datum kontrolnega pregleda, na katerega ni prišla. Prišla je čez eno leto (bila je mlajša gospodična) in se je razburjala, da je morala eno leto čakati na pregled. Pa pravim: »Ja kako, saj ste imeli pred 9 meseci kontrolni pregled, pa niste prišli. In zdravila sem vam napisal. Ali ste jih jemali?« »Ne, sem se odločila, da jih ne bom jemala.« Pravim: »Upam vsaj, da jih niste dvignili.« »Eh, se ne spomnim.« In potem sem šel preverit v lekarno in sem videl, da jih je dvignila, za 4.500 EUR. Vse vzamejo, vse. Jemljejo pa po svoji presoji. Saj to ni neka slovenska pogruntavščina. V tujini se pač to doplačuje. Ve se, za katera zdravila ne in za katere bolezni ne. Za vse ostale storitve v zdravstvenem sistemu pa se nekaj doplača. In za ta doplačila mi potrebujemo zasebne zavarovalnice, za ta doplačila. Če te pošljejo na magnetno resonanco v Belgiji, plačaš 20 % iz žepa. Res pa je, da se lahko za to zavaruješ. In če prepogosto hodiš na magnetno resonanco, se ti zavarovalnina seveda dviga. V Sloveniji je pa tako – dobijo napotnico za magnetno, ortopeda in revmatologa hkrati in seveda opravijo vse preglede. Npr. bolnici oteče koleno in dobi zgoraj navedene napotnice, vse hkrati. Sam sem ji v urgentni revmatološki ambulanti punktiral koleno, postavil diagnozo in jo naročil na kontrolni pregled čez 4 tedne. V tem času je dobila datum za magnetno resonanco kolena. Čeprav so težave s kolonom povsem izzvenele, je vseeno opravila preiskavo, čeprav ni imela prav nobenih težav več. Potem pride k meni na kontrolni pregled in reče: »Brez težav.« Pravim: »Zakaj ste pa potem šli na magnetno resonanco?« »Datum sem imela.« Skratka, na veliko koristimo vse ponujene storitve, ne da bi se zavedali, da vsaka storitev stane. Na zahodu so že zdavnaj ugotovili, da mora delež od tega plačati bolnik iz žepa ali pa namesto njega zasebna zavarovalnica ali pa center za socialno delo. Na Norveškem vsak, ki stopi v sistem, prvih 200 EUR plača iz žepa. Ne glede na to, kakšno ima zavarovanje. Po plačilu 200 EUR pride v sistem in ko jih vprašaš: »Kaj pa, če nekdo nima denarja?« Ja, plača center za socialno delo. Ampak denar pride v zdravstveni sistem. Na Finskem je to 700 EUR; na Švedskem je to 500 EUR. Na Finskem zdravnik ne predpiše biološkega zdravila oktobra, ker bi moral bolnik plačati 700 EUR, in nato januarja spet 700 EUR. Tudi za njih je 1.400 EUR v treh mesecih preveč. Zato raje počaka in mu predpiše januarja in plača 700 EUR in potem je vse ostalo naprej brez doplačil. Francija ima zanimiv sistem. Imajo tudi nacionalno zavarovalnico, tako kot pri nas, ki plačuje vse storitve tudi privatnikom. Ampak točno se ve, da boš moral pri vsakem laboratoriju, pri vsaki magnetni resonanci, pri vsaki storitvi del doplačati s svojim denarjem in zato je bistveno manj nepotrebnih zdravstvenih storitev. Pri nas pa je vse »zastonj«! Pred leti mi je pisala gospa iz Makedonije, da bi ona prišla k nam, ker so pri nas vsa biološka zdravila zastonj. To ji je povedala prijateljica, ki živi v Sloveniji. Pa sem rekel: »Ne, ne, ne, niso zastonj, samo bolniki jih v Sloveniji ne plačajo. Plača jih zavarovalnica.« Percepcija je pa taka, da je vse zastonj. In to percepcijo bo počasi treba spremeniti. Zavarovalnico bo treba zelo okrepiti. Potrebni so strokovnjaki na določenih področjih, ki bodo suvereno usmerjali določene projekte. ZZZS je tog, pogosto zelo birokratski sistem; dolgoročno bodo potrebovali malo več stroke. In to, kar bodo vložili v to stroko, se jim bo bogato poplačalo.

### **PRILOGA 3: Zapis pogovora z dr. Simono Borštnar, dr. med.**

Ljubljana, 17. 1. 2020

**Kako bi ocenili privzem PBZ v Sloveniji? Se vam zdi, da smo naprednejši od ostalih držav, za ostalimi državami? Katera država bi nam lahko bila na tem področju za zgled?**

Mislím, da smo nekako na istem nivoju. Ne bi si upala trditi, da smo spredaj, a mislim tudi, da ne zaostajamo. Prevzemamo jih. PBZ so lahko zelo različna. Ena so PBZ enostavnih bioloških molekul, druga pa so PBZ kompleksnejših molekul – govorim predvsem o monoklonskih protitelesih. S PBZ enostavnejših molekul, kot so rastni faktorji, smo v onkologiji pravzaprav začeli že skoraj pred 10 leti; ta so se relativno hitro prijela. To smo pravzaprav brez večjih problemov prevzemali. Malo bolj skeptični pa smo bili takrat, ko so se začele prve študije s PBZ monoklonskih protiteles. V onkologiji sta to predvsem 2 zdravili, in sicer trastuzumab za zdravljenje raka dojk in rituksimab za zdravljenje limfomov. Pri teh zdravilih si pa imel pomisleke – ali imajo res enako učinkovitost kot originalna biološka zdravila, kako so preizkušana, na kakšni populaciji je potrebno preizkušanje, je lahko preizkušanje na eni populaciji pri raku dojk, na primer pri razsejanem raku, in to preneseš na zgodnji rak dojke in obratno. Ampak potem so bile te klinične raziskave opravljene. To so bile predvsem raziskave biološke podobnosti; del preiskav je tudi sam preizkus učinkovitosti. In ko so te raziskave pokazale, da so ta zdravila enako učinkovita, mislim, da je padla tudi ta pregrada. Tako smo zdaj ta zdravila sprejeli in na Onkološkem inštitutu imajo PBZ s trastuzumabom enako mesto kot originalna zdravila. Torej jih predpisujemo za iste indikacije in je naša izkušnja z njimi dobra. Nimajo nič več neželenih učinkov; za učinkovitost vemo, da je ista. Enako kot za trastuzumab velja tudi za rituksimab. Za zdravnika bi bilo seveda najlažje, da bi ostal pri istem zdravilu, s katerim ima že dolgoletne izkušnje. Vendar pa moramo biti vsi družbeno odgovorni in vemo, da so podobna biološka zdravila nekoliko cenejša; predvsem znižajo ceno originalnih zdravil. Zato jaz mislim, da je prav, da ta zdravila uporabljamo. Enako dobra so za bolnika; pri klinični aplikaciji imamo na enak način urejeno naročanje ... Znižujemo cene, kar je izjemno pomembno.

**Rituksimab in trastuzumab sta bolnišnični zdravili in podatki o njihovi porabi niso javno dostopni. Mi lahko poveste, koliko časa so PBZ s tema učinkovinama že prisotna na slovenskem trgu?**

Mislím, da več kot eno leto. Ne vsa, ker postopoma prihajajo. Trenutno imamo na voljo že štiri različne biološko podobne trastuzumabe. Za rituksimab pa ne vem točno, kateri je bil prvi. Ampak ta enostavna PBZ, kot je filgrastim, so že 10 let.



**To me zanima zato, ker je bil tržni delež PBZ v letu 2018 za zdravila s tema dvema učinkovinama precej nizek in če so ta šele vstopila na slovenski trg leta 2018, je to razumljivo ...**

Tržni deleži teh zdravil so po mojem vedenju zaenkrat še nižji zaradi več razlogov. Prvi je ta, da smo kompleksna PBZ dobili šele leta 2018, drugi pa ta, da bolnikom, ki so na originalnem zdravilu, tega ne menjavamo avtomatično na PBZ. Tega pa ne smemo delati tako, kot to delamo pri generičnih zdravilih. Na primer: enostavna sintezna molekula z acetilsalicilno kislino je popolnoma enaka, pa naj gre za originalen Aspirin ali pa neko generično zdravilo z acetilsalicilno kislino. V takih primerih niti ne razlagaš bolniku, da mu enkrat daš acetilsalicilno kislino z drugim imenom, ne Aspirin, ker ni pomembno. Pri PBZ pa moramo vsi, zdravnik, farmacevt, medicinska sestra in bolnik, vedeti natančno, katero od bioloških zdravil, ali je to referenčno ali PBZ, bolnik dobi. In v lekarni ne smejo kar avtomatsko zamenjati za kateregakoli od njih. Zakaj je po pomembno? Pri biološkem zdravilu, kot je npr. trastuzumab, gre za veliko kompleksno molekulo, monoklonsko protitelo, ki je lahko imunogeno. To je redek neželeni učinek, ampak se lahko pojavi. Ker molekule pri referenčnih in PBZ nimajo povsem enake strukture, je lahko tudi imunogenost različna. Zato moramo biti previdni in zelo natančno slediti, katero zdravilo bolnik dobi, tako da teh avtomatskih zamenjav ne delamo. Sledimo priporočilom, ki so sprejeta s strani Evropskega združenja za klinično onkologijo (angl. European Society for Medical Oncology, v nadaljevanju ESMO) in vemo, da je učinkovito, varno, da je sledenje enako, ampak da ni zamenljivosti. Predvsem mora biti urejena farmakovigilanca na instituciji, torej res podrobno poročanje neželenih učinkov, če do njih pride. Le tako lahko oni zbirajo podatke za vsako posamezno PBZ, če pride do nekega neželenega učinka.

**V nekaterih državah so uvedli medsebojno zamenljivost bioloških zdravil. Kakšno je vaše mnenje o tem?**

Negativno. Ravno govorim, da po priporočilih ESMO ta avtomatska zamenjava ni priporočena. Drugače zdravnik sam izbira, katero zdravilo bo dal. Poskušamo biti pravični do vseh teh PBZ, ker vsa znižujejo cene; to vam bodo na ZZS bolj razložili. Ker ni avtomatskega zamenjevanja, bo bolnik, ki je že na originalnem trastuzumabu, na njem tudi ostal. Če gre za dopolnilno zdravljenje, ki traja eno leto, bo bolnik, ki je na originalnem trastuzumabu, zdravljenje z njim tudi zaključil. Pri novem bolniku pa bomo uvedli PBZ. Pri bolniku z razsejano boleznijo, ki zdravilo prejema že več let, praviloma tudi ne bomo kar menjali originalnega za PBZ, vendar pa lahko to nadzorovano in ne avtomatično naredimo. To moramo seveda skrbno zabeležiti in tudi seznaniti bolnika.

**Kakšni pa so v splošnem odzivi bolnikov, če greste v ta »switch«?**

Moram priznati, da še nisem naredila »switcha«; nisem še zamenjala pri bolnikih, ki so že dolgo na referenčnem biološkem zdravilu. Medtem ko pa novim bolnikom praviloma uvajam PBZ. Večina bolnikov bo rekla: »Naredite tako, kot vi mislite, da je prav.« So pa

tudi bolniki, ki mislijo, da jim zdravilo ne bo koristilo ali pa, da jim bo celo škodovalo, če jim hočete dati nekaj, kar ni najdražje na svetu. Tako so reakcije različne, ampak na splošno so ljudje zelo razumni. Pomembna je učinkovitost in ravno tako tudi varnost. Če je oboje enako, ne vem, zakaj bi imeli kaj proti. Ampak jaz načeloma kot zdravnik nisem na strani tega, da bi kar avtomatsko menjavali. So varna, ampak jih uvajaj na novo. »Switch« že lahko, ampak ne avtomatske zamenjave. Enako velja za »switch« iz PBZ na originalno.

### **Kakšna so vaša pričakovanja za razvoj trga PBZ? Mislite, da se bo tržni delež PBZ povečal?**

Absolutno se bo. Saj veste, kako to deluje v farmaciji. Ko patent nekega zdravila pade, ko je dovolj dolgo na trgu, ga lahko začnejo delati tudi drugi. Zakaj so zaenkrat na trgu PBZ s trastuzumabom in rituksimabom? Ker sta bila prva. Rituksimab je bil prvi; potem je sledil trastuzumab. Prihaja še bevacizumab. Vsa druga biološka zdravila so mlajša. In ko bodo prišla do te časovne meje, ko bo patent padel, se bo trg širil tudi na ta druga zdravila.

### **Se vam zdi, da obstaja kakšen ukrep, ki bi lahko spodbudil, da bi bil privzem PBZ hitrejši ali je zato zgolj potreben čas?**

Čas. Jaz mislim, da morajo biti strokovnjaki, ki predpisujejo PBZ, seznanjeni s kliničnimi raziskavami, ki so bile opravljene, da so ta zdravila prišla do registracije pri Evropski agenciji za zdravila. Pot do tega ni enostavna; tudi razvoj PBZ je drag. Klinične raziskave za biološka zdravila so zastavljene nekoliko drugače. Če na kratko povzamem – za originalno zdravilo najprej odkrijejo neko molekularno tarčo. In ko odkrijejo zdravilo proti tej tarči, če je monokolonsko protitelo, imajo v laboratoriju hitro izdelane neke osnovne raziskave predklinične učinkovitosti na bioloških modelih in nato običajno na miškah. In potem je največji del časa, ki ga namenijo razvoju zdravila, čas za klinične raziskave. Najprej je faza 1, nato faza 2 in na koncu velika faza 3. Za to porabijo ogromno časa in denarja. Pri PBZ je pa povsem drugače. Tam večino časa namenijo, da pokažejo, da je to PBZ res podobno originalni molekuli. Tam je večina raziskav na predkliničnem nivoju in klinične raziskave predstavljajo le majhen del. V nekem kliničnem »settingu«, recimo pri metastatskem ali zgodnjem raku dojk, vključijo določeno število bolnikov v randomizirano raziskavo, kjer primerjajo PBZ z originalnim zdravilom. Vendar jim to ne vzame tako veliko časa in denarja kot to, da dokažejo biološko podobnost. Torej je ravno obratno. Kljub temu je razvoj PBZ drag ravno zaradi tega dela dokazovanja enakosti v farmakokinetiki in farmakodinamiki in še pred tem podobnosti v strukturi. Za vsa ta nova PBZ je strategija enaka in razvoj in produkcija teh zdravil sta relativno draga, ker so to pač monoklonska protitelesa. Zato se tudi cena zdravil ne spusti toliko, kot bi pričakovali. Se pa spusti tam nekje za 30 %, ne več. Če pa pogledate, je poraba za ves trastuzumab, ki je bil porabljen v 2017, po mojem vedenju okoli 5 milijonov EUR. In če znižaš stroške za to zdravilo za eno tretjino, veš, da si s tem prihranil 1,5 milijona EUR, kar je pa že zelo veliko. PBZ se torej mora spustiti na trg, da znižamo ceno zdravil in naredimo prostor za nova zdravila, ker prihajajo nova in nova zdravila, ki so dražja in dražja.

### **Kateri so po vašem mnenju dejavniki, ki spodbujajo, in kateri so dejavniki, ki zavirajo privzem PBZ v Sloveniji?**

Absolutno je prvo, kar pri tem pomaga, znanje in poznavanje vseh raziskav, ki so bile opravljene in seveda poznavanje PBZ, ki so na voljo. Torej vedenje o vsem, kar je bilo o tem narejeno. Drugo, kar pomaga pri privzemu, so priporočila, stališča. Mi imamo ESMO stališča o uporabi PBZ in ESMO priporoča uporabo PBZ. To je najpomembnejše. Pomembne so tudi pozitivne klinične izkušnje. Če ti vidiš, da gre bolniku dobro na tem zdravlilu, potem absolutno nimaš nobenega zadržka več, da ga ne bi predpisoval. Na drugi strani je negativno slabo poznavanje, ta predsodek proti nekaterim PBZ, ki ga moraš premagati. Pozitivno je še to, kot sem rekla – da smo odgovorni državljani. Če ti nekaj znižuje ceno in je enako dobro, boš to zagotovo upošteval, saj smo vsi ljudje taki v svoji potrošnji. Ti boš kupil tisto, kar je cenovno najbolj ugodno. Vedno se odločaš o razmerju kvalitete in cene. Tam, kjer je najboljše to razmerje, torej da dobiš dobro kvaliteto za nizko ceno, tisto boš kupil. Tako je tudi v medicini. Četudi to ni direktno naš denar, se obnašaš odgovorno, ker moraš narediti prostor za nova zdravila. Moraš predpisovati tisto, kar je najugodnejše za bolnika in hkrati tudi za zdravstveno blagajno.

### **Kakšno je vaše mnenje o informiranosti drugih zdravstvenih delavcev, recimo medicinskih sester ali farmacevtov? Se vam zdi, da je njihovo poznavanje in razumevanje PBZ zadostno?**

Farmaceutov, ki so prodajalci teh zdravil, definitivno ja. Na splošno farmacevtov pa tudi mislim, da ja. Naši inštitutski farmacevti so zagotovo dobro informirani. PBZ, ki so monoklonska protitelesa, bolniki dobivajo v bolnici. Zunanji farmacevti nimajo nič s tem. Enostavnejša PBZ pa bolniki dvignejo v lekarni in jaz mislim, da so tudi farmacevti v zunanjih lekarnah dovolj seznanjeni s tem. Med bolniki je seveda prisotno nepoznavanje, kar je povsem razumljivo: tako kot jaz nimam pojma o avtomobilih in bi mi lahko prodali karkoli. Tako da tudi bolniki ne vedo, kaj je to PBZ in kaj je originalno zdravilo. Trastuzumab je trastuzumab; njim je vseeno, samo da je enako učinkovito, uspešno in varno. Zdravniki, farmacevti in drugi zdravstveni delavci pa morajo zato toliko bolj poznati, kaj so PBZ in to bolniku tudi razložiti.

### **Se vam zdi kakšen drug ukrep bolj relevanten za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila zunaj okvira PBZ?**

Mi smo majhna država. Naš trg za 2 milijona ljudi je globalno tako nepomemben, da mi težko kaj naredimo. Naša zavarovalnica, to je moje mnenje, zelo veliko naredi in se s prodajalci zdravil uspešno pogaja za najnižjo ceno, ki je zanje sprejemljiva. Dosti zdravil je pri nas verjetno cenejših kot drugje. Tako je lokalno to v rokah zavarovalnice in mislim, da opravlja dobro delo.

#### **PRILOGA 4: Zapis pogovora z Andrejo Jerina, mag. farm.**

Ljubljana, 23. 1. 2020

**Kako bi ocenili privzem PBZ na slovenskem trgu? Je Slovenija po vašem mnenju na tem področju primerljiva z ostalimi razvitimi državami ali ne? Katera država bi nam lahko bila zgled oz. ali smo mi v kakšnem pogledu na tem področju lahko zgled drugim državam?**

Slabo. Nikakor nismo primerljivi z ostalimi razvitimi državami. Moram reči, da sem razočarana, saj sem predvidevala, da bomo nekoliko boljši. Zagotovo so države, ki nam morajo biti za zgled skandinavske. Če greva en korak nazaj, na predpisovanje generičnih zdravil – prebivalci skandinavskih držav imajo popolnoma drugo miselnost kot Slovenci. Tam v nekaterih državah menjavajo bolnikom zdravila na 14 dni, na en mesec, odvisno od države. Tam imajo tenderje, ki se dogajajo na državnem ali pa na pokrajinskem nivoju, in zdravila, ki so najcenejša, so v tistem momentu edina, ki se predpisujejo v breme zavarovanja. Torej, če en dan dobiš rdečo tabletko, lahko čez 14 dni dobiš modro. Pri nas je to nekaj skoraj nemogočega, ker bolniki verjamejo, da drugo zdravilo ne deluje več. Že če proizvajalec zamenja škatlico, potem »ne deluje«. Skratka, miselnost prebivalcev v Sloveniji je počasi treba začeti spreminjati in o tem, kako to začeti, smo se že začeli pogovarjati. Treba je začeti. Pri nas je ta placebo efekt tablete in celo škatlice, kot sem rekla, strašen. In jaz mislim, da je to že del problema, ki ga imamo.

**Mi lahko poveste kaj več, na kakšen način bi se lotili spreminjanja miselnosti prebivalcev?**

Zagotovo z nekimi PR-akcijami. Treba je osveščati prebivalstvo. Tukaj seveda ne bomo ničesar naredili z zdravniki, s predpisovalci, z zdravstvenim osebjem, ampak s prebivalstvom. Prebivalstvo, splošna javnost mora vedeti, da to, kar v lekarni dobi, je tisto, kar velja, in to je tisto, kar bo pomagalo. To, kar zdravnik predpiše, farmacevt izda, to je važno, ne pa to, da je bila celo življenje tabletko zelena, zdaj je pa postala rdeča. In to so seveda postopki, ki so dolgotrajni; tega se zavedamo. Začeti je treba. Seveda je tukaj tudi generacijski premik nekaj, kar bo zagotovo pripomoglo k temu, da se bo to izboljšalo.

**Kakšno je vaše mnenje o stališču predpisovalcev glede enakovrednosti PBZ in originalnih bioloških zdravil?**

Tukaj bi težko karkoli rekla oziroma bi glede na »outcome« sklejala, da očitno PBZ in originalnih zdravil ne vidijo kot enakovredna. Moramo vedeti eno stvar. Če govoriva o generičnih zdravilih, so predpisovalci večinoma vsi zdravniki. Če pa govoriva o bioloških in PBZ, so predpisovalci specialisti. To je ta bistvena razlika.

**Kako ocenjujete odnos in informiranost ostalih zdravstvenih delavcev (medicinske sestre, farmacevti ...) o PBZ?**

Sestre nimajo zveze s tem. Predpisovalec je zdravnik. Mislim, da ima sestra najmanj vpliva.

**Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki spodbujajo vpeljavo PBZ v Sloveniji?**

Kaj bi morali narediti, da bi predpisovali več PBZ? Jaz na žalost vidim samo take rigorozne ukrepe, kot so navodila bolnišničnih uprav svojim zdravnikom in seveda ukrepi zavarovalnice. Mehki ukrepi očitno ne delujejo preveč dobro. Prav tako mirno in nežno obveščanje o nižjih cenah PBZ tudi evidentno ne deluje.

**Ali je zamenljivost PBZ in originalnih bioloških zdravil aktualna tema na Ministrstvu za zdravje?**

Morate vedeti, da sva na Ministrstvu za zdravje zaposleni zgolj dve farmacevtki. Ministrstvo je pred mnogo leti odcepilo JAZMP, ki je sedaj tako imenovana dislocirana stroka ministrstva. In seveda tako kot z JAMPZ pripravljamo skupaj zakone in razmišljamo o tem in onem, tako tudi skupaj razmišljamo o bioloških in PBZ. In seveda skupaj z zavarovalnico. Vse tri institucije se ves čas dogovarjamo in razmišljamo, kaj bi, ker en brez drugega tukaj ne moremo. V nobenem primeru. Jaz sem absolutno za to, da vsi novi pacienti dobijo »biosimilarje« in se seveda njihova terapija nadaljuje s tem »biosimilarjem«. Ampak obstajajo tudi pacienti tako kot pri ostalih originalnih zdravilih in generikih, ki morajo dobiti originalno zdravilo zaradi kateregakoli razloga, ki ga pozna zdravnik. Tako ima vsako zdravilo mesto v terapiji. Kot rečeno, »biosimilarjev« se čisto premalo predpisuje in izgleda, da res potrebujemo neke ukrepe, ki so bolj ukazovalni od teh, ki jih imamo trenutno.

**Kaj se vam zdi, da zavira privzem PBZ v Sloveniji, razen miselnosti prebivalcev, ki ste jo že omenili?**

Predvsem to ja in hkrati tudi miselnost predpisovalcev.

**Kakšni bi bili po vašem mnenju ustrezni ukrepi, ki bi to lahko spremenili in s tem izboljšali privzem PBZ?**

Najprej bi morale uprave oziroma direktorji bolnišnic svojim zdravnikom povedati, kaj je potrebno narediti in kaj je potrebno predpisovati. Če bi imeli podatke, bi videli, da nekateri specialisti po bolnicah še nobene škatle PBZ niso predpisali. To zagotovo ni v redu. Kot rečeno, ni razloga, da novim pacientom ne bi dali PBZ. Ta zdravila imajo vsa dovoljenja iz EME in so varna ter učinkovita in ni razloga, da jih ne bi predpisovali.

**Se vam zdi, da zdravniki in zdravstveni delavci niso dovolj informirani o PBZ in njihovem vplivu na izdatke za zdravila?**

Mislím, da so popolnoma dovolj informirani. Mislím pa, da se pravzaprav vsak posamezen predpisovalec premalo zaveda, da bo v primeru, če ne bomo šli v to, kmalu zmanjkalo denarja v sistemu. Seveda bi vsi najraje vozili Ferrarija, ampak jih ne moremo, žal, ker tega denarja pač nimamo. Nova zdravila, ki prihajajo na trg, so vse dražja in dražja, kar ni v redu. Moramo se zavedati, da moramo možnost, da nekje nekaj prihranimo, izkoristiti, ker sicer ne bomo imeli možnosti za nova zdravljenja, ker ne bomo imeli denarja. Vreča je, kakršna je, in enostavno si ne moremo privoščiti, da imamo vse, ker ne moremo imeti vsega. Zaenkrat je dostopnost do zdravil v Sloveniji za moje pojme super. Ampak, če se bomo tako hecali, pa ne bo več.

**Ali se vam zdi kakšen drug ukrep izven okvira bioloških zdravil bolj relevanten za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila?**

Jaz mislim, da imamo trenutno največ možnosti ravno na tem področju. Pri generikah, mislim, smo kar v redu in ne odstopamo bistveno od drugih držav. Največ, kar lahko naredimo glede na res kritično situacijo na tem področju, lahko naredimo tukaj. Ker razlike v cenah med originalnimi in PBZ so pa že strašne. Pa niti ne toliko uradne cene, torej NDC, ampak cene, za katere se uspešno pogaja zavarovalnica. To so res ogromne razlike in prihranki na tem področju so res lahko veliki.

**Kakšna so vaša pričakovanja za razvoj trga PBZ v Sloveniji?**

Absolutno se bo povečal, ker enostavno ni druge možnosti. Sedaj pravzaprav prihaja nov Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (v nadaljevanju ZZVZZ) in tudi tukaj bi se lahko mogoče to uredilo. Jaz predvsem računam na zavarovalnico, ker konec koncev se vsi bojijo zavarovalnice in njihovih kontrol.

**Kdo bi po vašem mnenju lahko največ storil, da bi se privzem PBZ v Sloveniji povečal?**

Vodstva bolnišnic in zavarovalnica.

**Kaj pa ministrstvo?**

Ne, mi nimamo nekkih direktnih vzvodov, saj veste, mi imamo čez zakonodajo. Zakonodaja zmeraj traja. Lahko da se bo kaj v ZZVZZ-ju spremenilo, ampak, kot pravim, hitreje bi bilo z ukrepi, ki sva jih omenili.

**Pričakujete kakšne nove ukrepe ZZS v tej smeri?**

Mislím, da ja. Oni so prvi, ki jih ti stroški prizadenejo in ki vidijo, kako rastejo stroški za biološka zdravila, ki seveda niso majhni. Vidimo, da so nova zdravila vse dražja, posebej zdravila za raka in redke bolezni. To so res strahotne številke. Mislím, da mora tukaj tudi

EU odigrati svojo vlogo. In pomagati, da bomo vsi državljani EU imeli možnost dostopa do zdravil v skladu z načelom enakosti vseh državljanov EU.

### **Kaj bi po vašem mnenju na tem področju lahko naredili?**

Jaz mislim, da mora tukaj EU nekaj narediti in priti do nekkih dogovorov s proizvajalci in do cen, ki bodo seveda še vedno visoke, ampak ne tako nečloveško visoke, kot je cena za zdravilo, ki je več kot 2 milijona EUR. Sicer bo takih dragih zdravil vse več in več.

### **Ali MZZ trenutno pripravlja kakšne spremembe v zakonu, ki bodo vplivale na izdatke za biološka zdravila?**

Trenutno ne. Najlažje na tem področju ukrepa ZZZS kot plačnik. Splošni zdravnik teh zdravil ne predpisuje, tistih nekaj specialistov morajo urediti vodstva. Ampak jih izgleda ne. Očitno se še nihče ne zaveda dovolj stroškov. In spet imamo osnovni problem – vodenje bolnišnic.

## **PRILOGA 5: Zapis pogovora z dr. Andrejem Janžičem, mag. farm\***

Ljubljana, 23. 1. 2020

\*Mnenja in stališča predstavljena v tem intervjuju so osebna stališča in razmišljanja dr. Andreja Janžiča in ne odražajo nujno stališč institucije na kateri je zaposlen (JAZMP) ali jih kakorkoli vnaprej opredeljujejo.

### **Kako ocenjujete privzem PBZ na slovenskem trgu? Se vam zdi, da smo pred ostalimi državami ali da zaostajamo za ostalimi državami? Bi nam bila na tem področju lahko kakšna država za zgled? Bi bili mi lahko za zgled?**

Moje osebno mnenje je, da bi privzem PBZ v Sloveniji lahko bil boljši, še posebej, če ga primerjamo z ostalimi državami. Predvsem imam v mislih skandinavske države, ki so po podatkih, ki jih imam, v vrhu privzema PBZ. Menim, da tukaj zaostajamo za ostalo Evropo. Tudi druge evropske države stremijo k temu, da bi bil ta privzem čim večji in uvajajo tudi nekatere sistemske ukrepe za spodbujanje predpisovanja in uporabe PBZ ter s tem posledično tudi zniževanja izdatkov za zdravila.

### **Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki spodbujajo privzem PBZ?**

Najprej moramo razumeti, zakaj PBZ sploh obstajajo. Če skušamo potegniti analogijo z generiki – generiki na trg ne prinašajo dodane vrednosti v smislu kliničnih koristi; prinašajo pa bistveno nižje cene teh zdravil, ki so v kliničnem smislu pravzaprav enakovredna originatorskim zdravilom, zaradi nižje cene pa prinašajo tudi širšo dostopnost. Torej omogočajo, da lahko več pacientov prejema to zdravilo. Podobno je tudi izhodišče za PBZ

– da bi s PBZ lahko razširili dostop do teh zdravil. Seveda je tudi tukaj pomemben stroškovni vidik. Tako da gre tukaj za to, da so PBZ namenjena predvsem zniževanju stroškov in s tem širšemu dostopu do zdravil. Kateri so tisti omejujoči dejavniki, ki to preprečujejo? V Sloveniji imamo predpisovanje urejeno tako, da zdravniki predpisujejo zdravila. Torej je zdravnik tisti, ki presodi, katero zdravilo bo predpisal glede na karakteristike zdravila in glede na bolezen oziroma stanje pacienta. Zato moramo po mojem mnenju iskati dejavnike za privzem oziroma predpisovanje predvsem pri zdravnikih. Seveda niso samo zdravniki tisti, ki bi lahko spodbudili večje predpisovanje in uporabo PBZ. Po mojem mnenju so na tem področju potrebni tudi sistemski ukrepi, ki bi med drugim tudi opolnomočili zdravnike, da bi lahko v večji meri ta zdravila predpisovali, npr. razne spodbude, da bi bili tudi oni motivirani in nagrajeni za predpisovanje PBZ. V trenutnem sistemu, kot ga jaz razumem, zdravniki ne upoštevajo stroškovnega vidika pri predpisu zdravila oziroma je ta vidik v celoti zanemarjen. Cena zdravila torej ni dejavnik, ki bi vplival na predpis zdravila. Ključni dejavnik je torej pomanjkanje sistema, ki bi zdravnike dejansko opolnomočil; v prvi vrsti s stroškovnega vidika, torej kaj PBZ so, kaj je mogoče pričakovati pri njihovi uporabi, kakšna so tveganja pri predpisu PBZ v primerjavi z originatorskim zdravilom in, ne nazadnje, tudi kakšne so koristi v smislu zmanjševanja stroškov za zdravila oziroma prihrankov ter na tak način možnih investicij v nova zdravila.

### **Kakšno je vaše mnenje o stališču slovenskih zdravnikov do PBZ?**

Moje mnenje je, da so zdravniki zadržani pri predpisovanju PBZ. A ne samo slovenski zdravniki, tudi v drugih državah po moje obstaja neka zadržanost. Moramo se zavedati, da je pri originatorskih zdravilih nivo dokazov o učinkovitosti in varnosti na višjem nivoju. Z originatorskimi zdravili so neposredno izvedene klinične študije varnosti in učinkovitosti; gre za klinične študije, kjer se neposredno spremlja klinični izid zdravljenja, kar predstavlja neposredni dokaz. Pri PBZ so ti nivoji na nižji ravni; v osnovi se pri PBZ dokazuje primerljivost učinka med originalnim in PBZ. Iz tega izhaja tudi strah, da je PBZ drugačno, da ni dovolj preizkušeno, da ni dovolj dokazov o učinkovitosti in varnosti – na nek način strah oziroma negotovost pri predpisovanju teh zdravil. Rad bi poudaril, da govorim o nivojih dokazov in ne o sami učinkovitosti in varnosti, ki je praviloma primerljiva med PBZ in originatorskim zdravilom. Dodaten vidik je, da imajo zdravniki z originatorskimi zdravili že določene izkušnje. Predvsem v primeru pozitivnih izkušenj je na mestu vprašanje, zakaj bi predpisali PBZ, če je hkrati na voljo tudi originatorsko zdravilo. Kot sem prej omenil, cena pri predpisovanju ne igra pomembne vloge. In v takšnih okoliščinah se po mojem mnenju raje odločijo za predpis originatorskega zdravila kot PBZ, ker so raziskave enostavno bolj obsežne in nivoji dokazov višji, medtem ko na drugi strani ni spodbude za predpis PBZ. In prav tukaj je potem vloga države oziroma sistema, da izobrazijo vse deležnike, zakaj je pomembno, da se PBZ predpisujejo v večji meri, oziroma kakšna je lahko dobrobit večjega predpisovanja PBZ.



**Se vam zdi, da obstajajo zadržki glede zamenljivosti originalnih in PBZ? Se vam zdi, da obstaja strah, da bi menjava originalnega zdravila s PBZ lahko sprožila hujše neželene učinke pri bolnikih, ki že jemljejo originalno zdravilo?**

Ja, v preteklosti se je o tem veliko govorilo tako v znanstvenih kot zdravniških krogih in je bil to kar velik izziv. Iz narave biološkega zdravila izhaja, da gre dejansko za spremembo zdravila, in ne samo pomožnih snovi pri zdravilu. Običajno imajo različna biološka zdravila tudi drugačen način proizvodnje; v zdravilu so zato prisotne drugačne vrste snovi in nečistoč, kar lahko pri pacientu sproži nek imunski odziv. Kot rečeno, so v tem pogledu v preteklosti obstajali veliki zadržki. Še vedno menim, da so precej veliki. V vmesnem obdobju so bile sicer izvedene določene raziskave, ki nakazujejo, da so bili ti začetni strahovi morda pretirani. Pa vendar še nismo na tistem nivoju, da bi lahko to tveganje popolnoma zanemarili.

**Kaj bi bilo po vašem mnenju potrebno, da bi povečali privzem PBZ v Sloveniji?**

Po mojem mnenju je potreben celosten pristop. Celosten pristop v smislu, da se izvajajo aktivnosti na več nivojih. Recimo, prvo je ustrezno informiranje zdravstvenih delavcev in bolnikov o PBZ – o enakovredni kakovosti, varnosti, učinkovitosti PBZ z referenčnim zdravilom. To je mogoče doseči preko informativnih knjižic za bolnike, spletnih strani o PBZ, uradnih stališč, seminarjev ... Na nek način gre za promocijo PBZ oz. informiranje o tem, da so ta zdravila prav tako učinkovita, kakovostna in varna, da so bila preizkušena in da so glede na trenutni nivo znanja, ki ga imamo, tudi enakovredna referenčnim zdravilom. Drug dejavnik celostnega pristopa bi bila podpora vzpostavljanja dialoga med zdravstvenimi delavci in bolniki. Zelo je pomembno, da se pacientu pojasni, zakaj je do zamenjave prišlo, kaj to pomeni, kako se zgodi ta preklap med referenčnim zdravilom in PBZ ... Tukaj bi zagotovo bilo potrebno vključiti oziroma vzpostaviti delovne skupine, stališča pristojnih institucij in tako naprej. Tretji vidik celostnega pristopa bi bilo spodbujanje h kontroliranemu kliničnemu spremljanju PBZ. Torej, da se pacienta spremlja, ko je zdravilo uvedeno; na vnaprej določen in sistematičen način se spremlja učinkovitost in varnost zdravila. S tem bi pridobili prepotrebne izkušnje s temi zdravili. Morda je tukaj vprašanje vzpostavitve registrov, da lahko pridobimo izkušnje in podatke iz realnega sveta, če so in koliko so ti preklopi potencialno nevarni v smislu imunogenosti itd. Za to so potrebni dejanski podatki in je potrebno spremljanje.

**Kako je to trenutno urejeno? Neka farmakovigilanca in poročanje neželenih učinkov sta trenutno v veljavi, kajne?**

Da, to obstaja. Ampak farmakovigilančni sistem je za vsa zdravila enak; v osnovi gre za sporadično poročanje neželenih učinkov. Torej takrat, ko se tak dogodek zgodi, se tudi poroča, a imamo v Sloveniji tudi problem z odsotnostjo poročanja. Zagotovo na tak način ne zberemo tako kvalitetnih podatkov, kot bi jih v primeru sistematičnega načina spremljanja učinkovitosti in varnosti bioloških zdravil – tako PBZ kot originalnih bioloških zdravil. Moramo vedeti, da se pri bioloških zdravilih, tudi originatorskih, serije med sabo razlikujejo

in lahko bi imeli situacijo, kjer ena serija povzroči imunski odziv, druga pa ne. Zato je potrebno pri vseh bioloških zdravilih specificirati, katera serija zdravila je bila dana bolniku. Torej, če poenostavim, se v sistemu farmakovigilance poroča, ko se nek dogodek zgodi. Če je vse po pričakovanjih, pa tega poročanja ni. Če želimo pridobiti informacijo, kako pogosto pride do preklpov in kako varni so le-ti, pa bi po moje morali prospektivno spremljati. Npr. imamo 1.000 bolnikov; 100 bolnikov smo v določenem času preklpili na PBZ. Ali je bil kakšen neželeni učinek? Ali je učinkovitost enaka? Skozi sistem farmakovigilance bi sicer prihajali signali o neželenih učinkih, a morda ne bomo ugotovili, ali je to povezano s preklpom, ali je sploh prišlo do preklopa, kdaj je prišlo do preklopa ... Na takšen način je potem praktično nemogoče ovrednotiti, ali in kakšen problem to predstavlja. Če imamo prospektivno spremljanje, pa več teh dejavnikov kontroliramo oziroma spremljamo; vemo, koliko pacientov je bilo vključenih, koliko je bilo neželenih dogodkov in tako naprej.

**Kdo bi bil po vašem mnenju primeren za uvedbo in izvajanje takega sistema spremljanja? Kako bi po vašem mnenju to v Sloveniji lahko izvajali?**

Zagotovo bi najprej izpostavil tistega, ki ima največji interes, da se to uredi. Po mojem mnenju gre pri uvajanju PBZ v prvi vrsti za zmanjševanje stroškov, v povezavi s tem tudi dostopnosti, zato tukaj vidim predvsem plačnika zdravstvenih storitev. S tem ne mislim samo ZZZS-ja, ampak tudi bolnišnice, vključno z Ministrstvom za zdravje. Seveda lahko tudi drugi deležniki in institucije pri tem pomagajo – podajajo svoja mnenja, stališča, uradne usmeritve, pomagajo izgraditi sistem s svojimi nasveti ipd. Vendar bi ključni akterji tukaj po mojem mnenju morali biti tisti, ki vidijo svojo priložnost, svoje prihranke v tem. Če mogoče omenim še en vidik celostnega pristopa, ki ga prej, ko sem govoril bolj o izobraževanju in spremljanju učinkovitosti, nisem omenil. Zelo pomemben del celotne zgodbe PBZ je tudi finančni del. Pri tem imam predvsem v mislih razpise za taka zdravila, uvedbe kvot, sisteme nagrajevanja – da bi recimo, če zdravnik predpiše več PBZ in na tak način prihrani zavarovalnici določen znesek, lahko zavarovalnica z določenim deležem tega prihranka tudi nagradila zdravnika za takšno predpisovanje in tako naprej. Podobno tudi za bolnišnice ... Ta finančni vidik je zelo pomemben, ker v osnovi PBZ predvsem ustvarjajo prihranke.

**Omenili ste razpise. Na kakšen način bi lahko po vašem mnenju pripomogli z razpisi?**

Gre za način javnih razpisov, ki bi morali biti pripravljeni tako, da dopustijo največjo možno konkurenco med zdravili. Sicer ne vem točno, kakšni so ti razpisi, a po mojem mnenju ne bi smeli vključevati karakteristik ali lastnosti, ki bi določena zdravila izločili, npr. določen pravni status zdravila, ki že opredeljuje ali gre za originatorsko ali za generično zdravilo oziroma PBZ. Sedaj imamo na določenih področjih tudi več PBZ in če želimo resnično doseči cilj javnega razpisa, najnižjo ceno, je to še toliko bolj pomembno. Vendar pa so pri tem lahko tudi pasti. Moramo se zavedati, da imamo pri zdravilih lahko popolnoma enakovredna zdravila le na prvi pogled, a je morda v enem zdravilu kakšna pomožna snov, ki je potencialno problematična za določen procent bolnikov in je zato v nekaterih primerih

potrebno opredeliti, da želimo zdravilo brez te snovi. Tukaj gre v ozadju za strokovni, klinični vidik. Moramo se zavedati, da vsako zdravilo ne odgovarja vsakemu pacientu in je prav, da imamo na trgu večjo izbiro zdravil. Vprašanje je, katero zdravilo bi odgovarjalo večini in na kakšen način to zagotoviti po najnižji ceni. V praksi bodo vedno določene izjeme, ki jih ne smemo pozabiti.

### **Kako bi bilo po vašem mnenju to najboljše urediti?**

Ravno tukaj prihaja do težav. Na primer, če je pacient recimo že prejemal PBZ in tega zdravila nočemo zamenjati, ker so nekateri zadržki, je prav, da ima bolnišnica možnost, da naroči to zdravilo in se ga primerno uporabi. Medtem ko, po mojem mnenju, pri veliki večini novih bolnikov ni potrebe, da se predpiše originalno zdravilo; lahko se predpiše PBZ, drugo PBZ ali morda tretje PBZ. Na nekaterih področjih imamo sedaj že več PBZ. In tukaj bi po mojem mnenju moral biti ključni vidik cenovni vidik, razen v primeru, če obstaja strokovna utemeljitev, zakaj najcenejše zdravilo ne bi bilo primerno za pacienta. Ampak to bi morale biti bolj izjeme kot pravilo.

**Če poizkusim povzeti, kar ste povedali glede razpisov: po vašem mnenju je treba zagotoviti to, da razpisi niso napisani v prid kateremukoli zdravilu, pač pa da lahko vsa enakovredna zdravila med seboj konkurirajo glede cene. In da se potem naroča najcenejša zdravila in da se hkrati zagotavlja bolnikom, ki imajo že uvedena zdravila, da lahko nadaljujejo terapijo z uvedenimi zdravili.**

Tako je, kako je pa potem potrebno pravno-formalno izpeljati razpis, kakšne so možnosti, da se na tak način zares izpelje, tega pa žal ne vem. Naj še enkrat poudarim: niso samo razpisi dovolj; potrebno je tudi izobraziti in opolnomočiti zdravnike in druge zdravstvene delavce, kako in zakaj se uporabljajo PBZ. Da so prav tako učinkovita in varna ... Če bomo na razpisu dobili goro zdravil, ki jih nihče ne bo hotel oziroma upal predpisovati, nismo naredili nič.

### **Torej je potrebno izobraziti zdravnike in ostale zdravstvene delavce?**

Ja, in tudi bolnike. Ne vem, mogoče bolniki nekje slišijo, mogoče ima kakšen sorodnik to zdravilo in potem bodo rekli: »Ja, jaz sem pa dobil neko cenejšo varianto.« In veste, kako je ne samo pri zdravilih, ampak tudi na sploh pri blagu. V človeški naravi je, da sklepamo, da je tisto, kar je cenejše, tudi slabše kvalitete. To pa ni nujno res in predvsem ne velja za zdravila, pri katerih se kakovost spremlja in zagotavlja. Vsa zdravila, ki so registrirana, zadostijo zelo, zelo visokim standardom kakovosti in tukaj ne moremo reči, da je eno zdravilo manj kakovostno kot drugo. Pri zdravilih imamo res vzpostavljen sistem, da so vsa zdravila, ki so na trgu, tudi kakovostna.

### **Kakšno pa je vaše mnenje o stališču bolnikov do PBZ ta trenutek?**

PBZ, originatorska zdravila – gre samo za pravni status. Razlika je v bistvu samo v tem, kakšna je bila dokumentacija pri pridobitvi dovoljenja za promet. In tukaj jaz ne verjamem,

da so bolniki zelo dobro informirani. Kaj pomeni originatorsko, kaj pomeni PBZ, kakšni so ti dokazi in tako naprej. Niti ne verjamem, da vedo, kakšen je pravni status posameznega zdravila. Zagotovo pa lahko to informacijo hitro pridobijo. Najverjetneje preko spleta in tukaj se lahko pojavi kakšen dvom, da PBZ ni takšno kot originatorsko in da bi oni raje imeli specifično zdravilo. Zato sem prej izpostavil, da bi bilo primerno izobraziti tudi bolnike v tej smeri.

### **Ali v prihodnosti v Sloveniji pričakujete kakšne ukrepe, ki se bodo dotaknili področja PBZ?**

Mislím, da se vsi zavedamo, da bi bili ti ukrepi na mestu, da vsi razmišljamo o teh ukrepih, pogledujemo, kaj se dogaja v drugih evropskih državah, kjer se ti ukrepi v določeni meri že izvajajo, že preizkušajo, so na določeni stopnji konceptualizacije ... Tako da menim, da bi bilo tudi v Sloveniji to področje potrebno urediti. Ali se bo uredilo, v kakšnem času se bo to uredilo, na kakšen način, kdo bo pobudnik, kdo bo koordiniral stvari – na to pa žal nimam odgovora.

### **Se pravi ta trenutek nismo še blizu kakšnim ukrepom v tej smeri?**

Sam nisem seznanjen, da bi se intenzivno delalo na tem področju.

### **Kakšno je vaše mnenje o generičnem predpisovanju oz. uvedbi skupin MZZ za biološka zdravila?**

Moje mnenje glede zamenljivosti bioloških zdravil je, da je v vsakem primeru potrebno delati na privzemu PBZ, da je pomemben celosten pristop, in da ni dovolj avtomatska zamenjava med njimi. Če bi do tega prišlo, bi po mojem osebnem mnenju morale biti tudi določene varovalke v smislu, da pacient, ko pride po zdravilo, ne prejme vedno najcenejšega zdravila, ki je na listi, ker potem bi se lahko zgodilo, da bi vsake tri mesece dobil novo zdravilo. To je potencialno problematično z vidika imunogenosti. Sicer pridobivamo dokaze tudi o tem, ampak zaenkrat še nimamo trdnih dokazov, da to ni problematično. Obstajajo skandinavske študije, kjer se je izkazalo, da zamenjava določenih bioloških zdravil ni problematična. Vendar pa se tudi biološka zdravila med sabo razlikujejo: določena imajo manjši imunogeni potencial, določena večji in nisem prepričan, da bi bila splošna generalizacija v tem primeru najboljša izbira. Se pa strinjam z medsebojno zamenljivostjo v smislu, da bi moral pacient, če prvič pride po zdravilo, kot sem že prej omenil, dobiti najcenejšega, razen v primeru, če obstaja kakršenkoli strokovni zadržek. Še en vidik je tukaj zelo pomemben. Medsebojna zamenljivost velja samo v zunanjih lekarnah, kjer pa se izdaja le del bioloških zdravil. Sicer nimam podatkov, a menim, da se večina PBZ uporablja v bolnišnicah, ne nazadnje gre za parenteralne farmacevtske oblike. In to je tisti ključni vidik, kjer lahko spodbudimo večji privzem PBZ. Ta zdravila se izključno uporabljajo v bolnišnicah ali pa se tukaj uvaja zdravljenje z njimi, ki je potem podaljšano na domu. Torej so tukaj ključni začetki. V tem okolju je potrebno začeti z aktivnostmi za večji privzem PBZ. Medsebojna zamenljivost bi sicer pokrila en del, ampak zopet pri uvajanju. Morda bi lahko

uvedli možnost zamenjave po enem letu, dveh letih ali pa da se mogoče enkrat na leto lahko tako zdravilo zamenja. Ne vem, kakšni bi bili sicer prihranki iz tega naslova, ampak ključni vidik je vsekakor v bolnišnicah.

**Kako velik potencial ima po vašem mnenju uvajanje PBZ za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila?**

Če pogledamo celoten trg zdravil, mislim, da so tukaj največji potencialni prihranki. Pri generičnih zdravilih imamo že relativno veliko količino sistemskih ukrepov na tem področju; z dodatnimi ukrepi po mojem mnenju ne moremo priti do nekih velikih prihrankov. Na področju PBZ je po mojem mnenju velik potencial za slovensko zdravstvo, da se pride do prihrankov in se posledično omogoči možnost uvajanja novih zdravil.

**Kakšna so vaša pričakovanja za razvoj trga PBZ v Sloveniji?**

Brez sistemskih ukrepov se ne bo spremenilo nič. Tukaj so pomembni sistemski ukrepi, če hočemo ta velik potencial prihrankov izkoristiti.

**Se vam zdi kakšen drug ukrep za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila bolj relevanten?**

Vemo, da se zdravil vedno več uporablja in zato naraščajo tudi izdatki za zdravila. Po drugi strani pa izredno hitro naraščajo tudi izdatki za nova zdravila. Vsako novo zdravilo, ki pride na trg ima vedno višjo ceno. Ne pravim, da neupravičeno, ampak pogostokrat je takšen vsaj videz. Vemo, da je razvoj zdravil izjemno drag, da je potrebno v to investirati, ampak po drugi strani so tovrstni izdatki le del stroškov farmacevtskih podjetij, ki pogosto niso najvišji v strukturi stroškov. Tudi na področju novih inovativnih zdravil menim, da so možni dodatni ukrepi za zmanjševanje cen. Seveda tukaj Slovenija kot relativno majhen trg ne more nastopati sama, ampak bi v tem primeru morale priti do večjih sistemskih ukrepov, vsaj na nivoju EU, če ne širše.

**PRILOGA 6: Zapis pogovora z izr. prof. dr. Igorjem Locatellijem, mag. farm.**

Ljubljana, 23. 1. 2020

**Kako bi ocenili privzem PBZ v Sloveniji? Se vam zdi, da smo na tem področju pred ostalimi državami ali se vam zdi, da zaostajamo za ostalimi državami?**

Jaz mislim, da je vključevanje tako generičnih kot tudi PBZ v Sloveniji sprejeto z odprtimi rokami, ker to v končni fazi pomeni znižanje izdatkov za zdravila. Tako da mislim, da pomisleki, da PBZ ne bi imeli na trgu, ne obstajajo. Obstaja pa morda dilema, ali jih obravnavati popolnoma enakovredno originalnim zdravilom; tako kot obravnavamo generična in originalna zdravila – da bi lahko pacient v eni izdaji prejel eno zdravilo, v drugi

izdaji pa drugo. Torej enkrat originalno biološko zdravilo, drugič pa PBZ. Pri takem menjavanju se mi zdi, da zadržki obstajajo tako v Sloveniji kot v ostalih evropskih državah znotraj EME. Se pa to lahko rešuje na različne načine.

### **Se vam zdi, da v tujini predpisujejo več PBZ kot v Sloveniji?**

Kar se tiče prisotnosti PBZ na trgu sta dve stvari, ki lahko opredeljujeta, kakšen je tržni delež. Eno je, kako hitro so zdravila na voljo. Torej, da se vložijo vloge v JAZMP in ZZZS, da se zdravila začne obravnavati. In mislim, da glede na to, da je Slovenija majhna država, tukaj obstaja nek zamik. Razen če gre za kakšna zdravila, ki so vezana na industrijo, ki je zelo povezana s Slovenijo. Tam je verjetno slovenski trg med prvimi. Drugače je to, da na slovenski trg dobivamo zdravila z zamikom, opazno pri vseh novih zdravilih. In zdi se mi, da se to dogaja tudi pri PBZ. To je ena zadeva, ki lahko vpliva. Druga zadeva, ki vpliva, pa je, kako hitro se potem na trgu uveljavijo. Tukaj mislim, da ni dodatnih zavor. Mislim, da se to izvaja podobno kot v ostalih evropskih državah. Morda do tega, da imamo v Sloveniji manjši tržni delež kot v ostalih evropskih državah, pride predvsem, kadar je novo biološko zdravilo. Zaradi tega pride do zamika pri prvih vlogah, pri prvi obravnavi.

### **Kateri se vam zdijo pomembni dejavniki, ki vplivajo na to, kako hitro se PBZ uveljavijo na trgu, ko so na trgu že prisotna?**

To je lahko odvisno od narave bolezni. Če imamo biološko zdravilo, ki se uporablja za kronično terapijo, ki jo pacient prejema ves čas, bo verjetno težnja in pacienta in zdravnika, da se zdravila ne menja in bodo PBZ morda prevzemali samo novi pacienti, torej tisti, ki bodo na novo začeli s kronično terapijo. Medtem se bo menjava dogajala v manjši meri. Če pa imamo tako biološko zdravilo, ki se uporablja samo ob nekaterih akutnih stanjih, recimo, da imamo zdravljenje nevtropenije, ki jo zdravimo s filgrastimom, ki je načeloma kratkotrajno, je fluktuacija večja in se bo tržni delež hitreje povečal. Tukaj vidim razliko. Torej, potrebno je gledati tudi terapevtski nivo, ali je akutna ali kronična uporaba. Predvsem to. Ker dvomim, da se bo dogajalo, da ko bo prišlo novo PBZ, da bodo pacientu s kronično terapijo menjali zdravilo, če je vse v redu z njim, razen če se mu zgodi neka sprememba bolezni; potem bi morda dobil drugo zdravilo.

### **Kakšno pa je vaše mnenje glede tega, kako bolniki sprejemajo PBZ? Se vam zdi, da jim je vseeno, ali dobijo referenčno ali PBZ?**

Mislim, da je na nivoju ostalih zdravil teh izzivov manj, čeprav se doplačila še vedno dogajajo – pri generikah. Tukaj pri PBZ pa je odvisno tudi od tega, kako jim zdravnik to predstavi. Ali ima bolnik pomisleke, ali ga zdravnik prestraši, da se mu bo morda zgodila neka reakcija. Tukaj je zdravnik pomemben faktor. V laični javnosti je bilo nekaj govora o tem takrat, ko so prihajala prva PBZ na trg. Čeprav nimam občutka, da bi bila v laični javnosti izražena neka mnenja proti temu, kot imamo na primer močen lobij proti cepivom. Mislim, da tukaj pacient pridobiva informacije predvsem od zdravnika. Pomembno je,

kakšno mnenje ima zdravnik glede tega, koliko on vidi verjetnosti, da bo bolnik imel nek neželeni učinek zaradi menjavanja, saj se to mnenje prenaša na pacienta.

**Kakšno je po vašem mnenju stališče slovenskih zdravnikov glede PBZ? Se vam zdi, da spodbujajo uporabo PBZ, ali imajo še vedno zadržke?**

Če narediva predpostavko, da so PBZ precej cenejša od originalnih, mislim, da imajo zdravniki v zavesti, da predpisujejo cenejše zdravljenje. Rekel bi, da so naklonjeni temu. Torej jim je vseeno, če začnejo terapijo z originalnim ali PBZ. Mislim, da niso toliko nagnjeni k spremembam, da bi začeli predpisovat PBZ, če so prej imeli originalno.

**Mislite, da bi lahko s kakšnim ukrepom na kakršenkoli način pospešili, da bi bil tržni delež PBZ v Sloveniji višji?**

Verjetno bi morali biti ti ukrepi vezani na posamezno terapevtsko indikacijo, torej specifično na terapevtsko skupino. V redu, imamo vzgib omejitev predpisovanja. Tukaj bi lahko šlo tako, da bi takoj dobila tako omejitev predpisovanja, kot jo ima originator. Ko pride zdravilo na trg, ZZZS običajno določi omejitev predpisovanja – kateri bolniki lahko to zdravilo dobijo – lahko je določena indikacija, lahko je omejeno po zdravnikih ali pa so določene specifične podskupine bolnikov. Recimo, da dobijo to zdravilo tisti, ki prej nekega drugega zdravila še niso prejeli. Lahko bi se zgodilo, da bi PBZ imelo še neko dodatno omejitev predpisovanja – recimo, da ga lahko dobijo samo tisti, ki še niso bili predhodno na tem zdravljenju, da bi se z omejitvami predpisovanja omejilo menjavanje med PBZ in originalnim zdravilom. Če bi takšna omejitev obstajala, bi to lahko omejilo tržni delež PBZ znotraj celotne skupine.

**To bi bil torej ukrep ravno v nasprotno smer ...**

Tako je, to bi bilo ravno v nasprotno smer. Ukrep, ki bi povečeval tržni delež PBZ, bi bil ukrep, ki bi preprečeval, da bi se take stvari dogajale. Torej, da bi imela PBZ popolnoma enake indikacije kot originalno biološko zdravilo. To bi tudi pomenilo, da se jih lahko izmenično uporablja. Možen vzgib bi bil, da bi za biološka zdravila vzpostavili enak sistem kot za originalna in generična zdravila, torej da bi ustanovili neke vrste MZZ.

**Ali se vam zdi, da bi bil sistem MZZ primeren za biološka zdravila?**

Mislim, da to ne bi bilo v redu, ker še vedno ni dovolj študij, dovolj dokazov o tem, kaj se dogaja, če nekdo to zelo pogosto menjava. Ne vemo, kako se imunski sistem odzove, če dobi enkrat originalno, drugič pa PBZ oziroma če imamo več PBZ in še med temi menjamo. Mislim, da še niso izvedli tako ekstenzivne klinične raziskave, ki bi proučevala tudi večkratno menjavanje bioloških zdravil v nekem kratkem časovnem obdobju. Sicer je bila izvedena študija NOR-SWITCH, ko so izvedli eno zamenjavo. Mislim pa, da ni študije, ki bi to večkrat rotirala in se mi zdi, da bodo sčasoma tudi takšni dokazi prihajali. In če se

dokaže, da je bila to zgolj ena bojazen – da to slabo vpliva na imunski sistem – da se bo takrat to sprostilo in da se bo naredil sistem MZZ tudi za biološka zdravila.

**Kdo je po vašem mnenju tisti, ki bi lahko najbolj pripomogel k povečanju privzema PBZ?**

Mislim, da predvsem zdravniki, saj imajo pri uvajanju nove terapije oni največ vpliva. Mogoče lahko tudi ZZZS z določenimi vzgibi spodbuja, da se začenja terapijo s cenejšimi zdravili. Lahko bi to bil tudi originator, če bi bil v tistem trenutku cenejši.

**Mislite, da so zdravniki dovolj informirani in ozaveščeni o PBZ in referenčnih zdravilih ter o vplivu, ki ga lahko ima predpisovanje PBZ?**

Torej, PBZ se predpisujejo večinoma za zelo specifične bolezni, zato ta zdravila predpisujejo večinoma specialisti, ki že v osnovi svoje področje bolj poznajo in se tudi bolj spoznavajo z novimi terapevtskimi možnostmi in zdravili. Tako da jaz mislim, da so zdravniki, ki to predpisujejo ali vsaj začnejo s to terapijo, glede tega dovolj ozaveščeni. To bi si upal trditi.

**Se vam zdi kakšen drug ukrep za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila bolj pomemben? Torej kakšen ukrep zunaj okvira bioloških zdravil?**

Torej, pred leti je ZZZS uvedel ukrep terapevtskih skupin zdravil. To je po mojem omogočilo nekaj prihrankov. Na račun tega so lahko prihajala nova zelo draga zdravila, na primer zdravila s področja onkologije in na primer zdravila za zdravljenje hepatitisa C. Ker je ta vreča omejena, moraš vedno pregledati, na katerem terapevtskem področju ali segmentu zdravil imaš več izdatkov, da lahko potem predvidiš tudi prihode zelo pomembnih novih zdravil, ki so običajno draga. Torej, kateri so možni vzgibi? Lahko se bolj zaostri pogajanje o cenah novih dragih zdravil. To bi zmanjšalo izdatke. Torej to ne bi zmanjšalo izdatkov za obstoječa zdravila, ampak bi s tem lahko že ob prihodu novih dragih zdravil izdatke za njih zmanjšali. Zavarovalnica sklepa različne dogovore o znižanju cen zdravila, to so npr. »payback« in »managed entry agreements« ter morda tudi druge dogovore, da se potem zniža cena na drugih področjih. Mislim, da je to to, kar se zdaj dogaja. Da se poizkusi predvsem paziti na ta pogajanja in na to, s kakšno ceno prihajajo nova zdravila. Recimo, imamo firmo, ki ima že obstoječe biološko zdravilo, za katerega prihajajo PBZ z nižjo ceno. Potem pride ta firma z novim zdravilom in je lahko element pogajanja to, da se tistemu trenutnemu biološkemu zdravilu, ki že funkcionira, zniža cena na ceno PBZ. Torej lahko gre v pogajanjih za ceno že obstoječega zdravila. To spada še vedno v ta sistem, da se pri pogajanjih ob vstopu novih zdravil nekaj prihrani na nivoju tistega proizvajalca. Tako uspeš samo na nek posreden način zbiti ceno novemu zdravilu. Na način, ki je morda bolj sprejemljiv za tisto firmo. Po drugi strani pa bi lahko bil sistem MZZ za biološka zdravila dodaten ukrep. Lahko bi se PBZ in originalna zdravila znašla v neke vrsti terapevtskih skupini, ne kot MZZ, ki je čisto zamenljivo, ampak v terapevtski skupini, in bi se lahko pripisovala neka dodana vrednost in bi se tako lahko znižale tudi cene. Ravno v primeru filgrastimov, ki sem jih prej omenjal, se je s strani ZZZS že vzpostavila terapevtska skupina



zdravil, kar nekako že vključuje splošno priznano enakost v učinku med originalnim in biološko podobnim filgrastimom.

**Kako velik potencial ima po vašem mnenju uvajanje PBZ za omejevanje rasti izdatkov za zdravila?**

PBZ prihajajo na trg z zamikom, ker mora patentna zaščita pasti. Biološka zdravila so aktualna zadnjih 15 let. Postopoma je ponudba naraščala. Zdaj imamo veliko bioloških zdravil, ki se uporabljajo, ampak so še vedno pod patentno zaščito. Trenutno PBZ nimajo velikega vpliva na celotne izdatke za zdravila, ker predstavljajo relativno majhen delež. Še vedno imamo majhen delež izdatkov za tista biološka zdravila, za katera obstajajo PBZ. To bo z leti zraslo, če bodo patenti padali. To se pogovarjamo o obdobju čez 5 let ali več in takrat bo ta vpliv veliko bolj pomemben. Prav zato, ker je to majhen trg. Če bi prišlo do izboljšanja v letu 2020, mislim, da bi to imelo majhen vpliv na izdatke za zdravila.

**PRILOGA 7: Zapis pogovora s strokovnjaki iz farmacevtske družbe Lek**

Ljubljana, 23. 1. 2020

**Kako bi ocenili privzem PBZ na slovenskem trgu? Je Slovenija po vašem mnenju na tem področju primerljiva z ostalimi razvitimi državami ali ne? Katera država bi nam lahko bila zgled oz. ali smo mi v kakšnem pogledu na tem področju lahko zgled drugim državam?**

Prevzem PBZ na slovenskem trgu je majhen oziroma počasen. V več kot 10 letih po lansiranju prvega PBZ v Sloveniji (somatropin) imajo PBZ na trgu, kjer ima tudi Sandoz svoja zdravila, še vedno zelo nizek tržni delež. Največ podobnih bioloških zdravil uporabljajo v skandinavskih državah; njihova uporaba povsod narašča, tudi pri nas. Prihod PBZ na trg prinaša prihranke zdravstvenemu sistemu in skrbi za vzdržnost le-tega. Nižje cene PBZ omogočajo zdravljenje več bolnikov in tako bistveno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Naš zdravstveni sistem je urejen tako, da lahko vsak bolnik, ki zdravilo potrebuje in je primeren za zdravljenje, tega tudi dobi in tukaj je Slovenija zagotovo zgled marsikateri drugi državi. Zanimivo je, da so cene za nekatera PBZ v Sloveniji dosti nižje v primerjavi s cenami na južnejših trgih, recimo na Hrvaškem. Menimo, da je to posledica dobrega delovanja ZZZS.

**Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki spodbujajo vpeljavo PBZ v Sloveniji?**

Evropski trg s podobnimi biološkimi zdravili je strogo reguliran; najpomembnejši dejavnik, ki spodbuja vpeljavo PBZ v Sloveniji je poleg kakovosti, varnosti in učinkovitosti zagotovo cena. Prednost PBZ je, da so cenejša od originalnih (referenčnih) bioloških zdravil, zato

njihova uporaba prinaša prihranke zdravstvenemu sistemu. Prihod PBZ hkrati znižuje ceno referenčnih zdravil.

### **Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki zavirajo vpeljavo PBZ v Sloveniji?**

Ne glede na to, da so PBZ v Sloveniji prisotna že več kot desetletje, je glavna težava, da je razmeroma malo (odvisno od področja zdravljenja) izkušenj zdravljenja z njimi. Zdravniki so nagnjeni k temu, da raje predpisujejo zdravilo, ki ga dobro poznajo in imajo z njim dobre izkušnje. Dodaten dejavnik, ki zavira vpeljavo PBZ, je, da zdravniki mnogokrat hitro preidejo na zdravljenje z bolj inovativno terapijo. Proti biološkimi zdravilom se lahko razvijejo protitelesa in zato se po določenem obdobju njihova učinkovitost zmanjša; takrat je čas za uvedbo inovativne terapije, ki pa je bistveno dražja.

### **Kako ocenjujete stališče slovenskih zdravnikov do PBZ? V kolikšni meri obstajajo zadržki do zamenljivosti med PBZ in referenčnimi zdravili?**

Zdravniki so iz leta v leto bolj naklonjeni uporabi PBZ, saj je iz leta v leto več izkušenj. Zdravniki so bili do predpisovanja sprva zelo zadržani, a je uporaba PBZ pokazala, da so enakovredna originalnim biološkimi zdravilom, torej kakovostna, učinkovita in varna, a tudi cenejša, zato je zadržanosti vedno manj. Čeprav mnoge študije in tudi izkušnje zdravnikov v tujini kažejo, da pri menjavah zdravil ni bilo opaziti razlik, zdravniki v Sloveniji vztrajajo na stališču, da terapije, ki je učinkovita, ne bodo zamenjali in so tako PBZ namenjena novim pacientom, saj so torej razlogi za menjavo le finančni; zato je tudi prevzem počasnejši.

### **Kako ocenjujete odnos in informiranost ostalih zdravstvenih delavcev (medicinske sestre, farmacevti ...) o PBZ?**

Zdravstveni delavci so dobro informirani o PBZ in imajo pozitiven odnos do njih. Njihovo poznavanje zdravil je na visoki strokovni ravni, saj skrbijo, da bolnik pravilno pristopa k zdravljenju.

### **Kakšno je vaše mnenje o informiranosti in izobraženosti bolnikov v Sloveniji o PBZ?**

Zdravstveni delavci in društva bolnikov skrbijo, da je informiranosti in izobraženosti bolnikov v Sloveniji o PBZ karseda dobra. Obstajajo pa še teme, pri katerih bi bila boljša informiranost bolnikov zaželeno (varnost PBZ, morebitne menjave, spremembe terapije, ipd.). Vendar menimo, da informiranost bolnikov o PBZ bistveno ne vpliva na privzem PBZ.

### **Ali v prihodnosti v Sloveniji pričakujete nove ukrepe, npr. ZZZS, ki naj bi spodbudili privzem PBZ, in če da, kakšne?**

Kot že omenjeno, izkušnje zdravnikov in klinične študije kažejo na to, da v varnosti, učinkovitosti in kakovosti ni razlik med biološkimi in podobnimi biološkimi zdravili. Razlika je le v ceni, zato menimo, da je samo ZZZS tisti, ki lahko poskrbi, da bi bil prevzem

PBZ hitrejši. S prihranki iz tega naslova bi lahko omogočili vstop na trg novim inovativnim zdravilom.

### **Kaj bi bilo po vašem mnenju potrebno, da bi povečali privzem PBZ v Sloveniji?**

Privzem PBZ v Sloveniji bi zagotovo lahko povečali ukrepi s strani ZZZS. Uvedli so že terapevtske skupine za učinkovini somatropin in filgrastim, kar spodbuja uporabo cenejših zdravil. Pomembno vlogo imajo tudi vodstva bolnic, ki pripravljajo bolnišnične razpise in naročajo zdravila. Menimo, da bi z ustrezno oblikovanimi razpisi lahko pomembno pripomogli k povečanju privzema PBZ. V prvi vrsti je pomembno, da razpisi so in da se dosledno izvajajo. Prav tako lahko na večji privzem PBZ vplivajo zdravniki, ki bi s predpisovanjem PBZ ustvarjali prihranke in tako skrbeli za vzdržnost zdravstvenega sistema. Kar se tiče sistema skupin medsebojno zamenljivih zdravil, menimo, da ta ukrep za biološka zdravila ni primeren. Strinjamo se s tem, da bi vsem bolnikom, ki še niso prejeli nobenega biološkega zdravila, v osnovi predpisovali PBZ. Ne strinjamo pa se s tem, da bi se bolnikom ves čas menjavala zdravila. Velik problem vidimo predvsem v pravilni uporabi zdravil. Biološka zdravila, ki se aplicirajo subkutano in jih pacienti uporabljajo sami, torej zunaj bolnišnic, so na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali v napolnjenem injekcijskem peresu. Napolnjene injekcijske igle oziroma peresa so različni, kar pomeni, da bi se bolnik ob vsaki zamenjavi zdravila moral na novo naučiti pravilno uporabiti iglo ali peresnik. Menimo, da bi tak sistem lahko prinesel večje stroške kot prihranke. Več menjav bi bilo možnih pri zdravilih, ki se aplicirajo parenteralno, kar pomeni, da jih aplicirajo zdravstveni delavci v zdravstvenih ustanovah.

### **Kdo je po vašem mnenju tisti, ki lahko najbolj pripomore k povečanju privzema PBZ in kako?**

Po našem mnenju lahko pripomore k povečanju privzema še dodatno izobraževanje zdravnikov, zdravstvenega osebja, bolnikov.

### **Se vam zdi, da bi lahko farmacevtske družbe na kakšen način spodbudile privzem PBZ, in če da, kako?**

Farmacevtske družbe informirajo vse deležnike o prihodu zdravil na trg, vendar je odločitev o izbiri zdravila zgolj zdravnikova. Mi lahko pomagamo le tako, da gradimo zaupanje. S pridobivanjem izkušenj bo prišlo tudi večje zaupanje v PBZ.

### **Kako velik potencial ima po vašem mnenju uvajanje PBZ za obvladovanje izdatkov za zdravila?**

V Sloveniji je bil s prihodom PBZ že ustvarjen velik prihranek, a kljub temu menimo, da je glede na tržni delež originalnih bioloških zdravil še vedno precej potenciala za prihranek. S prihodom novih PBZ na slovenski trg se bo potencial še povečal.

## **Kakšna so vaša pričakovanja za razvoj trga PBZ v Sloveniji?**

Verjamemo, da se bo s pridobivanjem izkušenj razvijal tudi trg PBZ v Sloveniji. Farmacevtska podjetja s prihodom PBZ na trg poskrbijo za večjo dostopnost bioloških zdravil slovenskemu bolniku in tudi za izobraženost vseh deležnikov. Verjamemo, da se bo s pridobivanjem izkušenj trg razvijal hitreje.

## **Ali se vam zdi kakšen drug ukrep bolj relevanten za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila?**

Izobraževanje vseh deležnikov se nam zdi najpomembnejše.

## **PRILOGA 8: Zapis pogovora s strokovnjakom iz farmacevtske družbe X**

Ljubljana, 3. 2. 2019

### **Kako bi ocenili privzem PBZ na slovenskem trgu?**

Na določenih farmacevtskih področjih je privzem PBZ hitrejši; na drugih je počasnejši. Mislim, da je trajalo kar nekaj let, da so se PBZ uveljavila, ko so prišla v Slovenijo. Danes se PBZ že kar veliko uporabljajo – recimo pri zdravilih z eritropoetini, s filgrastimi, z infliksimabom ... Zadnji dve molekuli, za kateri so prišla PBZ, sta adalimumab in trastuzumab – privzem teh zdravil je sedaj počasnejši. Določena PBZ se primejo hitreje, nekatera počasneje. Splošno je hitrejši »uptake« v bolnišnicah kot pri zdravilih na recept. Čeprav gre v bolnišnicah hitreje, še zmeraj ne gre dovolj hitro. Jaz mislim, da je privzem v Sloveniji prepočasen. V mnogih evropskih državah je ta »uptake« hitrejši; ne samo v nerazvitih državah, tudi v razvitih – recimo Skandinavija, Danska. Mislim, da ima tudi Nizozemska zelo hiter »uptake«; tudi Nemčija ima hitrejšega. V določenih državah pa gre počasneje. Je pa zdaj vprašanje, kaj je boljše – da se takoj vse zamenja ali ne. Na primer, če imaš ti javni razpis, ki je »winner-takes-all«, torej, da se pol leta predpisuje samo eno zdravilo, je to lahko za pacienta zelo težko, ker v bistvu 6 mesecev dobiva eno zdravilo in naslednjih 6 mesecev drugo zdravilo. Čeprav je ista učinkovina, menjave med PBZ niso čisto nedolžne, kot na primer pri generikih. Je pa sigurno v bolnišnicah hitrejši privzem zaradi našega sistema javnih razpisov. Sistem naših javnih razpisov je tak, da se pri PBZ običajno napiše neka kvota zdravil, npr. 1.000 škatlic trastuzumaba, in se teh 1.000 škatlic razdeli recimo na 800 škatlic PBZ, ki je najcenejše, in na 200 škatlic originatorskega zdravila. Tako je pri teh PBZ, ki so prisotna že dlje časa. Pri tistih PBZ, ki so novejša, je javni razpis obraten; določena je majhna količina PBZ in več originatorja. Pri učinkovinah, za katera so PBZ prisotna že dalj časa, na primer filgrastim in eritropoetin, v razpisu določijo molekulo in dejansko se za to molekulo borijo tako originatorji kot PBZ. In običajno PBZ zmagajo. Pri PBZ, ki so novejša, ki so prišla recimo pred letom ali dvema, so pa bolj previdni, ker še nimajo toliko izkušenj. Pri teh zdravilih rečejo, recimo, 200 škatlic bo PBZ in 800 škatlic bo

originatorja. Potem se z leti število škatlic PBZ večja in originatorjev manjša. Ni povsod tako. V skandinavskih državah je na primer že od drugega meseca ali druge polovice leta, ko pride PBZ, razpis samo na molekulo in eno zdravilo dobi celoten razpis npr. v bolnišnici. Vprašanje je, ali je to dobro ali ne. Pri nas zaenkrat PBZ niso toliko v uporabi, kot bi lahko bili, ker mogoče tudi vsi zdravniki še ne verjamejo, da je ta zdravila mogoče menjavati brez problema, kar je tudi mogoče prav.

### **Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki spodbujajo vpeljavo PBZ v Sloveniji?**

Prva stvar je, da se čim bolj osvešča javnost in predvsem zdravnike. Pri bolnišničnih zdravilih je zelo pomembna priprava javnih razpisov, točno to, o čemer sva zdaj govorila. To je zelo pomemben dejavnik, o katerem se mogoče ne govori toliko. V končni fazi ni čisto jasno, kdo pripravlja te razpise – v nekaterih bolnišnicah jih pripravlja farmacevt, v drugi jih pripravlja nabavnik, v tretji bolnišnici pa direktor ekonomist. Tako da je to zelo neenotno. To in tudi dejansko pripravljenost zdravnikov, da se odločijo za to, da zamenjajo pacientom zdravilo. V realnosti je običajno tako, da mladim, tistim, ki jih hočejo čim prej pozdraviti, dajo originator, kakšnim starejšim pa PBZ. Pomagali bi tudi kakšni sistemski ukrepi s strani ZZZS-ja, ki jih zaenkrat pravzaprav še ni veliko. Če pride generik, ki se izdaja na recept, je avtomatično na listi MZZ. Če je generik cenejši od originatorja, je za originator treba doplačati. Tega pri PBZ avtomatično ni. Je samo en ukrep, ki ga je za zdravila na recept uvedla ZZZS, to sta TSZ za filgrastim in za dolgo delujoče filgrastime. Farmacevt v lekarni nima pravice zamenjati biološkega zdravila, medtem ko lahko generike farmacevt v lekarni sam zamenja. Če pride v lekarno pacient z receptom za Neupogen, to je originalno zdravilo s filgrastimom, bo moral doplačati. Če pacient ne želi doplačati, mora nazaj do zdravnika, da dobi recept za PBZ s filgrastimom, ki je najcenejše in se nato vrni v lekarno. Tako da se v bistvu zdaj pri filgrastimu večinoma prodaja samo PBZ.

### **Kakšno je vaše mnenje glede zamenljivosti referenčnih zdravil in PBZ? Se vam zdi zamenjevanje bioloških zdravil primerno?**

Je primerno, ni pa primerljivo z menjavanjem pri generikih. To je treba vseeno malo bolj previdno delati; malo več izkušenj je potrebnih. Ampak se razlikuje tudi od enega terapevtskega področja do drugega; zelo je odvisno od specialnosti zdravnikov. Na primer, gastroenterologi so zelo navajeni zamenjati, revmatologi delno, onkologi pa recimo niso ravno naklonjeni menjavi; oni bioloških zdravil ne menjavajo.

### **Kateri se vam zdijo najpomembnejši dejavniki, ki zavirajo vpeljavo PBZ v Sloveniji?**

Pri zaviranju je po mojem mnenju pomembno to, da ni neke sistemske rešitve s strani ZZZS-ja, razen terapevtskih skupin zdravil. Drugih sistemskih ukrepov pri nas ni. Na primer: v Nemčiji zdravniki dobijo neke vrste nagrado, če predpisujejo PBZ. Ne vem točno kakšno, ampak mislim, da ne gre za finančno nagrado; gre bolj za ugodnosti v sistemu. Pri nas bi lahko na primer vpeljali kakšne ugodnosti glede kreditnih točk ali kaj drugega. Neka

razmišljanja so že bila na ZZS-ju glede tega, ampak se ni nič od tega izpeljalo. V bolnišnicah se ZZS zanaša na to, da bo bolnišnica že sama skrbela za svoj »budget«, in da bo že ona stisnila, da bo čim več uporabe PBZ. Ampak to je daleč od resnice. Bolnišnice so zelo slabo urejene in žal finančno stvari ne gredo v smer, kot bi lahko šle. S tem bi lahko veliko prihranili, a zaenkrat še ne. Po mojem mnenju je predvsem potreben nek način nagrajevanja zdravnikov za večjo vpeljavo PBZ. Kakšen pa ne vem. Zdravniki imajo, ko pišejo zdravila, določeno finančno omejitev, v kolikšni vrednosti lahko predpišejo zdravil na mesec, in če nekdo recimo za dvakrat preseže to vrednost, lahko dobi dejansko inšpekcijo iz ZZS-ja, da razloži, zakaj je napisal toliko dragih zdravil. Mogoče bi lahko nekdo, ki predpiše veliko PBZ, imel dodatne ugodnosti, da bi lahko v kumulativi pisal več drugih zdravil. To je recimo ideja, ki mi je zdaj prišla na misel.

**Govorila sva o terapevtskih skupinah zdravil za filgrastim in dolgo delujoče oblike filgrastima. Ali pričakujete, da se bodo terapevtske skupine zdravil uvedle tudi za druga biološka zdravila?**

Lahko bi to uvedli recimo pri antirevmatikih – pri adalimumabu, pri etanerceptu ... Ampak morate vedeti, da to so zdravila za kronične terapije, ker tista, za katera so jih do zdaj uvedli, niso kronične terapije. Tukaj pa je kronična terapija in če bi tu uvedli TSZ, bi bil po mojem mnenju upor pacientov zelo velik. Saj počasi se spreminja. Pri adalimumabu mislim, da imajo PBZ zdaj približno 12 %, 13 % tržni delež med vsemi zdravili z adalimumabom, torej ima ostalo Humira. Ta delež se počasi povečuje. PBZ z aldimumabom so prišla na trg septembra, oktobra 2018. Zato gre v bistvu počasi. Če bi uvedli TSZ, bi bil privzem hitrejši, ampak po mojem mnenju bi to sprožilo kar velik upor stroke in pacientov. Zato mislim, da je potrebno najti neko vmesno rešitev, ki bi povečala privzem PBZ, ne bi pa zahtevala spremembe iz 0 na 100.

**Kako ocenjujete odnos in informiranost ostalih zdravstvenih delavcev (medicinske sestre, farmacevti ...) o PBZ?**

Mislím, da osveščenost ni tako zelo dobra. Zdi se mi, da velikokrat mešajo PBZ in generike, da je to za marsikatero medicinsko sestro in tudi za nekatere farmacevte eno in isto.

**Se vam zdi, da to lahko vpliva na privzem PBZ?**

Lahko vpliva. PBZ imajo mogoče še vedno prizvok slabšega zdravila, kot imajo včasih generiki prizvok slabšega zdravila od originatorjev, čeprav je to daleč od resnice.

**Kakšno pa se vam zdi stališče bolnikov do PBZ?**

Tukaj je osveščenost še slabša. Recimo, jaz vem za primer, da so nekomu, ki je dobival neko antirevmatično zdravilo, zamenjali zdravilo in je rekel, da je on zdaj dobil neka »korejska jajca«. Dobil pa je, mislim da Celltrionovo PBZ. Ni te osveščenosti, da bi bolniki vedeli, da so ta zdravila primerljiva. Je pa tukaj veliko odvisno od zdravnika. Zdravnik je tisti, ki mora

bolniku to zadevo primerno predstaviti. Če mu zdravnik reče, da je to zdaj nekaj, kar smo zamenjali, ker je cenejše, pacient takoj misli, da je dobil nekaj cenejšega in slabšega.

### **Ali v prihodnosti v Sloveniji pričakujete nove ukrepe, npr. ZZZS, ki naj bi spodbudili privzem PBZ?**

Edino, če bi uvedli kakšne nove TSZ v prihodnosti. Drugih ukrepov dejansko nimajo; jaz bi si želel nove ukrepe. Še posebej v bolnišnicah bi zavarovalnica lahko kakšne ukrepe uvedla razen tega, da pošilja »maile«, kliče bolnišnice, predava na sekciji revmatologov in gastroenterologov, da je treba uporabljati PBZ ... Dlje od tega nimajo pristojnosti. Če bi imeli kakšno sistemsko rešitev, bi bilo veliko boljše, ker v »retailu« so TSZ-ji neke vrste rešitev. Sicer mislim, da je to malo preveč »na hard«, ampak v bolnišnicah pa ni nobene rešitve.

### **Kdo je po vašem mnenju tisti, ki lahko najbolj pripomore k povečanju privzema PBZ in kako?**

Sistemski ukrepi ZZZS, ker se dejansko podjetja trudimo osveščati o PBZ. Ko smo prišli na trg, smo se pogovarjali z ZZZS-jem, da upamo, da bomo imeli čim večji »uptake«. Tudi zato, da s tem zmanjšamo stroške ZZZS-ju.

### **Na kakšne načine poskušate osveščati zdravnike o PBZ?**

Izobražujemo zdravnike, predavamo jim, prikazujemo študije, primerjave, da vidijo, da je to primerljivo ... Organiziramo določena predavanja, kjer so kakšni »patient case-i« že iz lokalnih bolnišnic in tako naprej.

### **Vi tržite tako originatorska kot PBZ. Ali lahko to osveščanje o PBZ škodi prodaji vaših originalnih zdravil?**

Mi se zavedamo, da PBZ so realnost in pripomorejo k vzdržnosti sistema. In mi hočemo s tem pomagati. In vemo, da je v končni fazi v zdravnikovih rokah, da se odloči, ali bo uporabil PBZ ali originalno zdravilo. Ampak, ja, mi delno tudi sebe omejujemo s tem. Ampak vemo, da se bodo dolgoročno PBZ po celem svetu vedno več uporabljala in tudi mi hočemo dejansko pripomoči k vzdržnosti sistema. Pa tudi v Sloveniji je zaenkrat še vedno zdravnik tisti, ki odloča, kar je zelo dobro. Slabše bi bilo, da bi bil samo bolnišnični farmacevt ali nabavnik tisti, ki bi se odločal. Ker potem dejansko zdravnik ne bi imel možnosti, da se odloči – aha, za tega pacienta pod temi pogoji je bolje, da damo originator, za tega pacienta pod temi pogoji dajmo PBZ. To slovenski zdravniki zaenkrat imajo in mislim, da je prav, da se to obdrži, ker če bomo šli enkrat v sistem, ki ga imajo v razvitih državah, da imajo le en trastuzuamb in je potem to to, je to v končni fazi slabše za bolnika. S strani prodaje je to super, ker v bistvu dobiš vso prodajo naenkrat. Ali pa jo izgubiš. Ampak s stališča bolnika, kar je glavno, je pa najboljše, da se zdravnik o tem odloča, kaj bo dal določenemu pacientu. In to v Sloveniji zaenkrat še imamo. Se pa strinjam, da bi se PBZ morala uporabljati več, kot se.

### **Se vam zdi, da bi lahko farmacevtske družbe naredile še kaj razen tega, da osveščajo?**

Mi smo omejeni s tem, kaj lahko delamo. To, kar lahko, delamo. Torej osveščamo o PBZ tako zdravnike kot paciente, a se v javnosti nočemo preveč izpostavljeni. Mi delamo, kar lahko; več težko.

### **Kako velik potencial ima po vašem mnenju uvajanje PBZ za obvladovanje izdatkov za zdravila?**

Velik potencial ima, ker s tem lahko zelo izboljšamo vzdržnost sistema. Mislim, da je vrednost prodaje zdravil, ki imajo PBZ, okoli 50 milijonov EUR letno; mogoče 10 milijonov več ali manj, ampak recimo, da je približno 50 milijonov. In to se lahko zmanjša za tretjino ali celo več, torej, se lahko s tem privarčuje 10, 20 milijonov. Ta denar se potem lahko kanalizira v nova zdravila, v inovacije, ki prihajajo, in se lahko pomaga pacientom še na tem področju.

### **Kakšna so vaša pričakovanja za razvoj trga PBZ v Sloveniji?**

Da se bodo z leti vedno več uporabljala. Če bodo kakšni sistemski ukrepi, bo razvoj trga še boljši. Drugače pa bo šlo postopoma tako, kot je bilo do zdaj – tista, ki so že dlje časa prisotna na trgu, recimo eritropoetini in infliksimab; pri teh se uporablja že veliko več PBZ kot originatorjev; pri teh novejših se ne. Ampak to se bo obrnilo. Tega bo vedno več. Je pa res, da bo tudi vedno več PBZ z isto molekulo. In se bo včasih moral zdravnik mogoče odločiti tudi med PBZ. Uradno so vsa PBZ enaka, ampak tudi to mogoče ni čisto realna slika. Tudi študij nimajo vsa PBZ enakih. Nekatera imajo več študij kot druga. Ampak potem se dejansko projicira na vse indikacije. Če ima zdravilo 8 indikacij, bi imeli mi pri petih indikacijah izvedeno študijo in dokazano delovanje, drug PBZ pa pri dveh. Če EMA odloči, da je PBZ sprejet v Evropi, se potem po indikacijah to projicira.

### **Ali se vam zdi kakšen drug ukrep bolj relevanten za obvladovanje rasti izdatkov za zdravila?**

Iz podatkov, objavljenih s strani ZZZS-ja, lahko vidimo, da zdravila niso največja težava zdravstvenega sistema. V bistvu delež izdatkov za zdravila od celotnih izdatkov ZZZS upada. Leta 2010 je znašal ta delež izdatkov za zdravila 15,7 %; potem je v 2011 narastel na 16,0 %, leta 2018 pa je bil 15,5 %. Po nekih projekcijah, naj bi bil ta procent v letu 2019 15,0 %. To pomeni, da se je v zadnjem desetletju zadeva dejansko obrnila. Je celo manjša, kot je bila, in je v bistvu pod nivojem, ki je bil leta 2010, 2011. Vsi govorijo, kako izdatki za zdravila rastejo, ampak celotni izdatki ZZZS-ja rastejo še bolj. Tako so izdatki ZZZS-ja večji drugje, kot so obvladovanje bolnišnic, bolniških in tako naprej. Če bi ZZZS uredil stvari tukaj na področju bolnišnic in upravljanja bolnišnic, bi to lahko veliko več pripomoglo k temu, da bi se stroški ZZZS-ja zmanjšali.