

UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA

MAGISTRSKO DELO

**UČINKI SISTEMA MEDSEBOJNO ZAMENLJIVIH ZDRAVIL Z  
NAJVIŠJO PRIZNANO VREDNOSTJO NA DINAMIKO PRODAJE  
INOVATIVNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI NA PRIMERU STATINOV**

Ljubljana, marec 2016

ALENKA TURK OZIMEK

## **IZJAVA O AVTORSTVU**

Spodaj podpisana Alenka Turk Ozimek, študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, izjavljam, da sem avtorica magistrskega dela z naslovom Učinki sistema medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo na dinamiko prodaje inovativnih zdravil v Sloveniji na primeru statinov, pripravljenega v sodelovanju s svetovalko prof. dr. Tanjo Dmitrovič.

Izrecno izjavljam, da v skladu z določili Zakona o avtorski in sorodnih pravicah (Ur. l. RS, št. 21/1995 s spremembami) dovolim objavo magistrskega dela na fakultetnih spletnih straneh.

S svojim podpisom zagotavljam, da

- je predloženo besedilo rezultat izključno mojega lastnega raziskovalnega dela;
- je predloženo besedilo 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 v magistrskem delu, citirana oziroma navedena v skladu z Navodili za izdelavo zaključnih nalog Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani, in
  - pridobila vsa dovoljenja za uporabo avtorskih del, ki so v celoti (v pisni ali grafični obliki) uporabljena v tekstu, in sem to v besedilu tudi jasno zapisala;
- se zavedam, da je plagiatstvo – predstavljanje tujih del (v pisni ali grafični obliki) kot mojih lastnih – kaznivo po Kazenskem zakoniku (Ur. l. RS, št. 55/2008 s spremembami);
- se zavedam posledic, ki bi jih na osnovi predloženega magistrskega dela dokazano plagiatstvo lahko predstavljalo za moj status na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani v skladu z relevantnim pravilnikom.

V Ljubljani, dne 30. 3. 2016

Podpis avtorice:

# KAZALO

<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1 ZNAČILNOSTI FARMACEVTSKE INDUSTRIJE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Položaj originatorjev v odnosu do generičnih podjetij .....	9
1.2 Razlike med trgi zdravil v regulaciji in konkurenčnosti.....	12
<b>2 EU IN SISTEMI KONTROLE STROŠKOV .....</b>	<b>15</b>
2.1 Definicija sistema referenčnih cen.....	17
2.2 Značilnosti sistema referenčnih cen.....	20
2.3 Učinki sistema referenčnih cen.....	23
2.4 Učinek sistema referenčnih cen na trg statinov .....	27
<b>3 HIPERLIPIDEMIJA IN ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV .....</b>	<b>29</b>
3.1 Obseg problema .....	29
3.2 Hiperlipidemija in tveganje za razvoj ateroskleroze in njenih zapletov .....	30
3.3 Klinične raziskave .....	30
3.4 Optimalne vrednosti holesterola .....	31
3.5 Zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola .....	33
3.6 Bolnikovo sodelovanje v procesu zdravljenja .....	34
<b>4 SLOVENSKI TRG ZDRAVIL.....</b>	<b>35</b>
4.1 Slovenski zdravstveni sistem.....	35
4.2 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji.....	37
4.3 Določitev cene zdravila .....	37
4.4 Razvrstitev zdravil na listo zdravil .....	38
4.5 Dogovori o ceni zdravil .....	40
4.6 Odnos zdravnikov in bolnikov do doplačil za zdravila .....	40
4.7 Raziskava o odnosu zdravnikov do sodobnih tehnologij.....	43
4.8 Slovenija in sistem notranje primerjave cen za določitev najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil.....	48
<b>5 EMPIRIČNA ANALIZA UČINKOV SISTEMA MEDSEBOJNO ZAMENLJIVIH ZDRAVIL Z NAJVIŠJO PRIZNANO VREDNOSTJO NA DINAMIKO PRODAJE INOVATIVNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI NA PRIMERU STATINOV .....</b>	<b>52</b>
5.1 Predstavitev trga statinov v Sloveniji in uvedbe najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila .....	52
5.2 Metoda in podatki .....	54
5.2.1 Obdobje pred uvedbo prve liste medsebojno zamenljivih zdravil.....	55
5.2.2 Obdobje uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil novembra 2003 .....	59
5.2.3 Obdobje od 2004 do novembra 2010, pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin .....	63

5.2.4 Uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin .....	64
5.2.5 Uvedba terapevtske skupine zdravil za lipolitike .....	68
5.2.6 Pregled čez celotno obdobje od januarja 2000 do 2015 .....	69
5.3 Rezultati in njihova interpretacija .....	71
<b>6 PRIPOROČILA EKONOMSKI POLITIKI IN PODJETJEM ORIGINATORJEM IN GENERIKOM.....</b>	<b>75</b>
6.1 Trženjske strategije po izgubi patentne zaščite .....	75
6.2 Priporočila podjetjem originatorjem in generikom .....	77
6.3 Pomen novih modelov trženja z uporabo sodobnih tehnologij .....	79
6.4 Priporočila ekonomski politiki .....	80
<b>SKLEP.....</b>	<b>81</b>
<b>LITERATURA IN VIRI.....</b>	<b>84</b>

## KAZALO SLIK

Slika 1: Število prodanih škatel statinov od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v kosih).....	57
Slika 2: Vrednost prodaje za celoten trg statinov od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v EUR).....	58
Slika 3: Prodaja v dnevih zdravljenja (DOT) od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v številu tablet) .....	59
Slika 4: Število prodanih škatel statinov od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v kosih) .....	60
Slika 5: Vrednost prodaje za celoten trg statinov od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v EUR).....	61
Slika 6: Prodaja v dnevih zdravljenja (DOT) od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v številu tablet) .....	61
Slika 7: Število prodanih škatel statinov od leta 2004 do 2010 za MAT, oktober 2005, do MAT, oktober 2010 (v kosih) .....	63
Slika 8: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od leta 2004 do 2010 za MAT, oktober 2005, do MAT, oktober 2010 (v EUR).....	64
Slika 9: Število prodanih škatel statinov od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v kosih) .....	65
Slika 10: Tržni deleži za atorvastatin, rosuvastatin in simvastatin za število prodanih škatel od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v %).....	66
Slika 11: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v EUR).....	67
Slika 12: Prodaja statinov v dnevih zdravljenja (DOT) od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v številu tablet) .....	67

Slika 13: Število prodanih škatel statinov od januarja 2013 do septembra 2015, po četrtletjih (po kosih) .....	68
Slika 14: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od januarja 2013 do septembra 2015, po četrtletjih (v EUR) .....	69
Slika 15: Število prodanih škatel statinov od januarja 2000 do septembra 2015, po četrtletjih (v kosih) .....	70
Slika 16: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od januarja 2000 do septembra 2015, po četrtletjih (v EUR) .....	71

## **KAZALO TABEL**

Tabela 1: Dvajset največjih farmacevtskih podjetij v Sloveniji od maja 2014 do aprila 2015 .....	7
Tabela 2: Značilnosti regulacije in pokritja stroškov zdravil po posameznih državah .....	14
Tabela 3: Ukrepi regulacije cen, povračil, vstopa na trg, nadzora nad izdatki.....	16
Tabela 4: Ukrepi, namenjeni dobaviteljem, zdravnikom in bolnikom .....	17
Tabela 5: Pregled internih sistemov referenčnih cen.....	19
Tabela 6: Najpogostejše informacije, ki jih zdravniki iščejo po spletu.....	45
Tabela 7: Prednostni načini komunikacije s farmacevtskimi podjetji po mnenju zdravnikov .....	46
Tabela 8: Uporabne oblike komunikacije za izmenjavo informacij med zdravniki in farmacevtskimi podjetji po mnenju zdravnikov .....	47
Tabela 9: Terapevtska skupina zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov .....	53
Tabela 10: Prikaz statinov z zaščitenim imenom na slovenskem trgu leta 2003 .....	56



## UVOD

Zdravstveno varstvo je ena najbolj ekstenzivnih in kompleksnih vej sodobne ekonomije. Dotakne se vsakega posameznika, v njej pa sodelujejo številne institucije in strokovnjaki. Po podatkih Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (v nadaljevanju OECD) so izdatki za zdravila znotraj stroškov celotne zdravstvene oskrbe približno 20 %. Delež je večji v državah z manjšimi prihodki kot v državah z večjimi. Primerjave med državami so zavajajoče, saj so končni izdatki za zdravila odvisni od davkov in pribitkov posrednikov, ki pa so v državah različni (Puig-Junoy, 2005, str. 1). Omejitev izdatkov za zdravila ne sme biti edini cilj regulatorjev, saj je vrednost novega zdravila v tem, da izboljša zdravje, in ne le, koliko zviša oziroma zniža stroške. Iz tega izhaja, da so višji stroški za zdravstveno oskrbo in zdravila upravičeni toliko, da je vrednost zdravljenja višja kot izdatki. Pri oceni vrednosti zdravila upoštevamo poleg koristi, ki jih zdravila prinašajo, tudi morebitne težave ob zdravljenju, kot so napake pri predpisovanju, interakcije med zdravili, neželeni učinki in rezistenca bakterij.

Zaradi razvoja novih zdravil se izboljšuje kakovost zdravstvene oskrbe, kaže pa se v počasnejšem napredovanju bolezni in zmanjšani umrljivosti. Po podatkih Ameriškega kardiološkega združenja (angl. *American Heart Association – AHA*) se je umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni od leta 1997 do 2007 zmanjšala za 27,8 % (Roger et al., 2011, str. 36), v naslednjem poročilu za obdobje od 1998 do 2008 pa že za 30,6 % (Roger et al., 2012, str. 20). Lichtenberg (2004, str. 2) ugotavlja, da se v prvih šestih letih po diagnozi zaradi zdravil preživetje po rakavih obolenjih izboljša od 50 do 60 %, to pa spremljajo od leta 1975.

Na trgu zdravil postajajo pogoji čedalje bolj zaostreni. Stroški za raziskave in razvoj se z leti zvišujejo, podaljšuje se čas razvoja posameznega zdravila, od razvoja nove kemične spojine do prihoda na trg. Po podatkih Evropske zveze farmacevtskih industrij in združenj (angl. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, v nadaljevanju EFPIA) traja razvoj v povprečju od 10 do 13 let, zaradi zaostrenih regulatornih postopkov pa čedalje manj zdravil uspešno prestane vse faze razvoja in pridobi dovoljenje za promet (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA, 2010). DiMasi in Grabowski (2007, str. 477) menita, da so farmacevtska podjetja leta 2005 za razvoj ene nove kemične spojine namenila v povprečju 1,318 milijarde dolarjev. Le 21–23 % novih kemičnih spojin pa uspešno prestane testiranja na ljudeh in dobi dovoljenje za promet (Scherer, 2004, str. 928). Po ugotovitvah EFPIA dvema od 10 zdravil na trgu uspe povrniti oziroma preseči stroške raziskav in razvoja pred potekom patentne zaščite. Za najbolj prodajana zdravila se štejejo tista, ki jih v letu dni prodajo za najmanj milijardo dolarjev (angl. *blockbuster drugs*). V poročilu Evropske komisije je zapisano, da je leta 2007 k 55 % prodaji v 27 državah Evropske unije pripomoglo 10 glavnih zdravil. Novih zdravil pa je čedalje manj. V letih 1995–1999 je prišlo na trg v povprečju 40 novih zdravil, v letih 2000–2007 pa le 27 (European Commission, 2009, str. 33). Pomanjkanje se kaže

zlasti na področju povsem inovativnih zdravil, ki pomenijo pomembno izboljšanje sedanjega zdravljenja. Za zaščito inovacij je, kot na številnih drugih področjih tudi na področju zdravil, uveljavljen sistem patentne zaščite. Z njo je vlagatelju patenta podeljena izključna pravica izkoriščanja patentirane snovi med njenim trajanjem. Patentna zaščita preprečuje generičnim ekvivalentom vstop na trg. Osnovni patent traja 20 let, prijavitelji pa ga navadno vložijo na začetku razvoja, zato je učinkovit patent, ko je zdravilo dejansko na trgu, precej krajši, od 12 do 13 let (Scherer, 2004, str. 927). Številnim »*blockbusterjem*« je v preteklih letih potekla patentna zaščita. Zdravilu Lipitor, do zdaj prodajno najuspešnejšemu zdravilu, ki je namenjeno zniževanju visokih vrednosti holesterola v krvi, je patent potekel konec leta 2011 (Jones, 2012).

Generična podjetja navadno vstopijo na trg z generičnimi zdravili po izteku patentne zaščite. S tem se dohodek podjetij, ki proizvajajo inovativna zdravila, precej zmanjša že v nekaj mesecih, saj se generični ekvivalenti prodajajo precej ceneje. Po oceni Evropske zveze generičnih proizvajalcev zdravil (ang. *European Generic Medicines Association – EGA*) se generični ekvivalenti prodajajo po 20–90 % nižji ceni v primerjavi z inovativnimi zdravili, kar spodbudi inovativna podjetja k nižanju cen zdravil, to pa prispeva 100 milijard EUR prihrankov v zdravstveno blagajno Evropske unije (Generic medicines, 2015). Deset največjih inovativnih podjetij v Evropi porabi 40 milijard EUR za trženje in prodajo na leto. To je več kot dvakratni zaslužek 10 največjih generičnih podjetij v Evropi. Stroški inovativnih podjetij za proizvodnjo, trženje in prodajo zdravil pomenijo 23 % celotne vrednosti prodaje, stroški raziskav in razvoja pa 17 % vrednosti prodaje (European Commission, 2009, str. 48). Evropska komisija poudarja, da je generična konkurenca potrebna za obvladovanje stroškov in s tem lažji dostop do novih, učinkovitejših in navadno dražjih zdravil. V preteklih desetletjih so se stroški zdravstvene oskrbe ves čas zviševali, k temu so pomembno pripomogli tudi stroški zdravil. Po podatkih OECD so se izdatki za zdravila na prebivalca med letoma 1995 in 2005 zvišali več kot 50 % (Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj – OECD, 2007). V Nemčiji, ki je največji trg zdravil v Evropi in drugi največji na svetu, so se izdatki za zdravila v letih 1998–2007 povečali s 17,7 na 27,8 milijarde EUR (Glaeske, Schickanz, & Janhsen, 2009).

Leta 2010, v času gospodarske krize, se je trend ustavil, zlasti v državah Evropske unije. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije (2010) za obdobje 2003–2010 so bili leta 2003 izdatki za zdravila in medicinsko-tehnične pripomočke 506.321 milijonov EUR, leta 2010 pa 719.188 milijonov EUR. Leta 2010 se je delež izdatkov za zdravila in medicinsko-tehnične pripomočke v tekočih izdatkih za zdravstveno varstvo zmanjšal za 0,9 odstotne točke (s 24,8 % leta 2003 na 23,9 % leta 2010).

Po podatkih Urada Vlade Republike Slovenije za makroekonomske analize in razvoj (v nadaljevanju UMAR) so se zdravstveni izdatki leta 2013 še naprej zmanjševali. Leta 2012 so znašali 9,0 % BDP, leta 2013 pa 8,8 % BDP. Delež javnih izdatkov se je zmanjšal za 72,4 % leta 2012 na 71,9 % leta 2013. V Sloveniji so neposredni izdatki porabnikov



razmeroma majhni v primerjavi z drugimi evropskimi državami, leta 2013 so bili 12,6 %, v EU-27 pa 21,5 %. Neposredni izdatki porabnikov se med krizo niso pomembno povečali, to je nadomestilo dopolnilno zdravstveno zavarovanje zaradi izpada obveznega zdravstvenega zavarovanja. Največ izdatkov porabnikov se sicer nameni za zdravila: 31 %, od tega 26 % za zdravila brez recepta (Urad Vlade Republike Slovenije za makroekonomske analize in razvoj, 2014, str. 172).

V praksi se uporabljajo različni sistemi nadzora stroškov za zdravila. Več držav uporablja t. i. sistem referenčnih cen (angl. *reference pricing*), pri katerem poznamo tri oblike: kemično (produkti z enako kemično učinkovino), farmakološko (kemično različna, a farmakološko podobna zdravila) in terapevtsko (vsa zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje določenega terapevtskega področja). Inovativna zdravila, ki so še pod patentno zaščito, so lahko vključena ali izvzeta iz sistema referenčnih cen, odvisno za kateri model referenčnih cen se zakonodajalec odloči (Galizzi, Ghislandi, & Miraldo, 2011, str. 18). Sistem generičnih referenčnih cen (angl. *generic reference pricing*) zajame inovativna zdravila, ki jim je potekel patent in imajo najmanj eno generično paralelo, skupine medsebojno zamenljivih zdravil so oblikovane na podlagi enake kemične sestave zdravil, ki zdravijo določeno terapevtsko področje. Sistem terapevtskih referenčnih cen (*ang. therapeutic reference pricing*) je bolj ohlapen, saj v skupine razporedi kemično različna zdravila, ki zdravijo določeno terapevtsko področje, t. i. sistem terapevtskih skupin zdravil. Sistem referenčnih cen je v posameznih državah različen, a velja za učinkovit sistem zniževanja cen zdravil, saj spodbuja samoomejevanje, kontrolira povpraševanje po dragih zdravilih in promovira pravilno rabo zdravil. Učinkovitost sistema referenčnih cen je odvisna od tega, kako učinkovito spodbuja konkurenco med zdravili in kako učinkovito zna spodbuditi kupce in farmacevtska podjetja k učinkoviti rabi zdravil. Sistem terapevtskih referenčnih cen naj bi učinkoviteje kot generični zniževal stroške, ker zajame večje število zdravil, tudi tista, ki še uživajo patentno zaščito. Vendar pa prinaša bojazen zmanjšane varnosti in učinkovitosti zdravljenja za bolnike in izpad dohodka za inovativna podjetja, kar pomeni manj sredstev za inovacije in razvoj novih zdravil.

Zaradi naraščajočih izdatkov za zdravila v Sloveniji ves čas razpravljajo o ekonomski učinkovitosti javnega sistema. Pod drobnogledom je čedalje večkrat poraba javnih sredstev v javnem zdravstvu, predvsem cene zdravstvenih storitev in zdravil. Z družbenimi, gospodarskimi in socialnimi spremembami ter vstopom v Evropsko unijo se je pomembno spremenila regulacija cen zdravil, ki v ospredje postavlja racionalno nabavo in porabo zdravil ter uveljavljanje posebnega področja ekonomije, ki se uveljavlja pod imenom farmakoekonomika. Leta 2003 so se zgodile pomembne spremembe na področju regulacije zdravil. Uvedena sta bila mehanizma za obvladovanje izdatkov, ki se dopolnjujeta. Ministrstvo za zdravje je pooblastilo lekarniške farmacevte za generično zamenjavo zdravil. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZZS) pa je novembra 2003 uvedel najvišjo priznano vrednost za skupine medsebojno zamenljivih zdravil. Najvišja priznana vrednost pomeni cenovno raven, ki je izračunana na podlagi

enote (dnevne odmerka) cenovno najugodnejšega zdravila v skupini, do katere pokrije obvezno zdravstveno zavarovanje skupino zdravil delno ali v celoti glede na razvrstitev in zakon. Če zdravilo presega najvišjo priznano vrednost, zavarovanec zdravilo doplača do polne cene, če ne želi prejeti zdravila, ki je v sklopu najvišje priznane vrednosti in ga v celoti pokrije zdravstveno zavarovanje. Sistem najvišje priznane vrednosti za skupine medsebojno zamenljivih zdravil velja od leta 2003, leta 2013 pa je Ministrstvo za zdravje uvedlo sistem terapevtskih skupin zdravil. Njegov namen je bil še bolj kot s sistemom medsebojno zamenljivih zdravil znižati stroške zdravstvene blagajne. Terapevtske skupine zdravil so se uvajale postopoma za posamezne skupine zdravil, najprej je bil uveden za zaviralce protonske črpalke (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2013, str. 4). Za tem so bila na vrsti zdravila z imatinibom, acetilsalicilno kislino, triptani, z lokalnim učinkovanjem na zdravljenje glavkoma, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zdravila za zniževanje holesterola, torej skupaj sedem skupin zdravil (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2014).

Večina svetovne literature, ki proučuje učinke sistema referenčnih cen, je le opisne narave, v Sloveniji se srečujemo s pomanjkanjem literature o tej temi, ki bi bila predvsem empirične narave. Sistem medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo velja v Sloveniji že od leta 2003, zato je smiselno proučiti njegove učinke na dinamiko prodaje inovativnih zdravil in upravičenost ter učinke vpeljave sistema terapevtskih skupin zdravil. Plačnikove analize so usmerjene v proučitev zmanjšanja izdatkov za zdravila in celotne zdravstvene blagajne, manj pa v proučitev posledic za preostale deležnike, predvsem inovativna farmacevtska podjetja.

Namen magistrskega dela je proučiti dinamiko prodaje zdravil in gibanje tržnih deležev na trgu medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo v Sloveniji. Cilj magistrskega dela je z analizo trga zdravil za znižanje visokih vrednosti holesterola, t. i. statinov, potrditi ali ovreči postavljeno hipotezo, da cena inovativnega zdravila ob uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil ne sme presežati referenčne cene, ki je najvišja priznana vrednost, če želi inovativno zdravilo ohraniti konkurenčni položaj. To velja za generični sistem medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtske skupine zdravil. Če zdravilo ne sledi znižanju cene, občutno izgubi tržni delež.

Ker so cene inovativnih zdravil v Sloveniji referenčne cene za določitev cen zdravil v drugih državah, podjetja stremijo k temu, da ne nižajo cen zdravil. Slovenija je referenčna država za 14 drugih držav Evropske unije, poleg tega pa tudi Srbiji ter Bosni in Hercegovini, potencialno pa tudi Turčiji, kar pomeni, da je Slovenija vpeta v mrežo 19 držav. Države se prepletajo med seboj, kar pripelje do izredno kompleksnega sistema držav in vpliva na cene zdravil (Mardetko & Kos, 2015, str. 233). Avtorja pravita, da je za Slovenijo razmeroma malo verjeten večji vpliv na druge države, ker ima večina držav večje število referenčnih držav, med katerimi Slovenija ni nujno država z najcenejšimi zdravili. Ferlič Žgajnar (2014) pa ocenjuje, da je Slovenija majhen trg in multinacionalke zato tehtajo, ali ni bolje ne imeti zdravila na slovenskem trgu, kot pa utrpeti znižanje cene

na drugih, večjih trgih. S tem se lahko poveča število nujnih zdravil in zdravil brez dovoljenja za promet, ki so precej dražja.

Hipoteza je zasnovana na podlagi raziskav iz svetovne literature, v katerih so ugotovili, da večina inovativnih zdravil ob uvedbi sistema referenčnih cen poceni zdravila. Kdaj in kolikšne pa so razlike po posameznih državah, je odvisno od zdravstvenega sistema in zahtev regulatorjev posamezne države oziroma regije. Kratkotrajni pozitivni učinki vpeljave sistema referenčnih cen so dokazani, vprašljivi pa so dolgotrajni pozitivni učinki sistema referenčnih cen. Na primer, pri sistemu generičnih referenčnih cen predpisovalci raje kot cenejše generične paralele začnejo predpisovati novejša, običajno dražja zdravila, ki niso vključena v skupine medsebojno zamenljivih zdravil. Pri terapevtskih skupinah zdravil so privarčevana sredstva lahko večja, ker je v skupine primerljivih zdravil vključeno večje število zdravil, tudi tista, ki so še pod patentno zaščito in imajo zato običajno višjo ceno. Se pa pri terapevtskih skupinah zdravil pojavlja vprašanje, ali je združevanje različnih zdravil, ki so namenjena zdravljenju iste bolezni, varno za bolnike, saj ne gre več za isto učinkovino, ampak za skupine zdravil, ki se med seboj ločijo po svojih značilnostih, referenčno zdravilo brez doplačila pa je navadno najcenejše zdravilo znotraj skupine, kar pomeni potencialno zamenjavo že obstoječih zdravil za pacienta. Za inovativna podjetja to pomeni umik tistih zdravil s trga, ki bi bila vključena v terapevtske skupine zdravil, pa ne sledijo znižanju cene do referenčne vrednosti, ki je najvišja priznana vrednost, ali da z novimi zdravili sploh ne vstopijo na trg. Če bi bile terapevtske skupine zdravil vpeljane v več držav, bi to lahko pomembno vplivalo na raziskave in razvoj novih zdravil, saj bi se ustavil nadaljnji razvoj določenih zdravil, poleg tega pa bi se zaradi večjega izpada dohodka znižala sredstva, namenjena za raziskave in razvoj novih zdravil.

Magistrsko delo je sestavljeno iz teoretičnega in empiričnega dela. Prvi del je teoretičen s poglobljenim pregledom in analizo tuje in domače strokovne literature, ki zajema strokovne članke, raziskave in knjige, najdene z iskalniki Centralne ekonomske knjižnice in Narodne univerzitetne knjižnice. Iskalne besede so reference pricing, drugs reimbursement, seznam medsebojno zamenljivih zdravil, najvišja priznana vrednost. Proučila sem različne sisteme kontrole stroškov po posameznih državah, pomembne razlike med njimi in posledice uvedbe sistema generičnih in terapevtskih referenčnih cen po posameznih državah in regijah.

V drugem delu je empirična analiza trga medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo v Sloveniji. Proučila sem trg statinov, ki je vrednostno največji trg zdravil v Sloveniji. Omejitev na eno skupino zdravil je smiselna zaradi obsežnosti podatkov, saj je na seznamu medsebojno zamenljivih zdravil že 114 skupin, ki zajemajo skupaj 934 različnih zdravil (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2014, str. 5). Z opisno analizo sem proučila dinamiko trga in gibanje tržnih deležev inovativnih zdravil in za tem potrdila oziroma ovrgla postavljeno hipotezo. Dinamiko trga in tržne deleže sem proučila v treh oblikah: število prodanih škatel zdravil, vrednost prodaje v EUR in dnevi

zdravljenja (ang. *days of therapy* – DOT). Proučevano obdobje je bilo od januarja 2000 do septembra 2015. Podatke za analizo sem pridobila iz podatkovne baze IMS Health, ki je plačljiv informacijski sistem, uporabljajo pa ga farmacevtska podjetja za spremljanje prodaje svojih in konkurenčnih zdravil. Daljše časovno obdobje je zanimivo, ker v svetovni literaturi skoraj ni podatkov o učinkih sistema referenčnih cen na daljše obdobje, zato je to zaželeno, je pa nekoliko tudi problematično, ker dolgotrajne učinke težko pripišemo le uvedbi sistema referenčnih cen, saj se dolgoročno spreminja sistem regulacije, ravnanje kupcev.

Učinke sistema medsebojno zamenljivih zdravil v sklopu razreda statinov sem proučila predvsem z vidika inovativnih zdravil – vključenih v sistem medsebojno zamenljivih zdravil in tistih, ki še niso vključeni in še uživajo patentno zaščito. Statini so zanimivi za proučevanje, ker so za zdravstveno blagajno visok strošek in so bili zato med prvimi vključeni v sistem medsebojno zamenljivih zdravil. Podrobneje sem proučila tri učinkovine znotraj razreda statinov: simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Najprej sta bila na seznam medsebojno zamenljivih zdravil vključena simvastatin in atorvastatin, že ob prvi uvedbi seznama leta 2003, rosuvastatin pa leta 2010. Originalni zdravili simvastatin, zaščiteno ime Sinvacor, podjetja Merck Sharp & Dohme, in atorvastatin, zaščiteno ime Pritor, podjetja Pfizer, nista takoj sledila znižanju cene na najvišjo priznano vrednost v primerjavi z rosuvastatinom, zaščiteno ime Crestor, podjetja AstraZeneca.

Najprej sem proučila obdobje pred prvo uvedbo najvišje priznane vrednosti za statine, od januarja 2000 do oktobra 2003. Sledi obdobje uvedbe seznama medsebojno zamenljivih zdravil za atorvastatin in simvastatin novembra 2003, pogledala sem razmerje med originatorji in generiki leto dni po uvedbi najvišje priznane vrednosti v primerjavi z enoletnim obdobjem pred uvedbo najvišje priznane vrednosti. Potem sledita naslednje obdobje do 2010, ko je bil na trgu še originalni rosuvastatin, in uvrstitev rosuvastatina na seznam medsebojno zamenljivih zdravil decembra 2010. Proučila sem razmerje originator generik na ravni molekule rosuvastatina. Sledijo še uvedba terapevtske skupine zdravil januarja 2014 in njeni učinki ter nazadnje še celotno obdobje od leta 2000 do septembra 2015. Proučila sem še obnašanje generičnih paralel, kakšna je konkurenca med njimi in kakšen tržni delež pridobijo ter razmerje med generiki domačih in tujih podjetij.

V zadnjem delu so podana priporočila plačniku in podjetjem – originatorjem in generikom – na podlagi sklepov empiričnega dela in podatkov iz literature. Možnost uporabe alternativnih kanalov trženja je komentirana na podlagi raziskave o odnosu slovenskih zdravnikov do sodobnih tehnologij iz leta 2015. Rezultati bodo uporabni pri načrtovanju trženjske strategije proizvajalcev inovativnih in generičnih zdravil.

# 1 ZNAČILNOSTI FARMACEVTSKE INDUSTRIJE

Farmacevtska industrija je razvejena panoga, sestavljena iz velikega števila podjetij. Samo v ZDA je po podatkih Economic Censusa registriranih 1552 podjetij, ki razvijajo, proizvajajo in tržijo zdravila in biološke produkte (Karamehic, 2013). Prihodek v letu 2001 je bil 390 milijard USD, leta 2013 pa 980 milijard USD. Več kot 40 % teh prihodkov prispevajo ZDA, ki so najpomembnejši deležniki na farmacevtskem področju. Pomembno vlogo pridobiva tudi Kitajska, ki imam v zadnjih letih največjo rast (Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2014, 2015). V Tabeli 1 je prikazanih 20 največjih farmacevtskih podjetij po prodaji v britanskih funtih, rasti in tržnih deležih v Sloveniji od maja 2014 do aprila 2015 (IMS Health Slovenija, 2015).

*Tabela 1: Dvajset največjih farmacevtskih podjetij v Sloveniji od maja 2014 do aprila 2015*

Farmacevtska podjetja	Maj 2014–april 2015			
	Mesto	Prodaja v tisoč funtih	Rast v primerjavi s prejšnjim letom (%)	Tržni delež (%)
Skupni trg		395.514	2,7	100,0
NOVARTIS	1	53.366	8,8	13,5
KRKA	2	41.328	5,7	10,4
ROCHE	3	27.310	1,1	6,9
MERCK & CO	4	22.657	-10,2	5,7
PFIZER	5	22.193	0,1	5,6
BAYER	6	17.874	3,9	4,5
JOHNSON & JOHNSON	7	14.470	9,9	3,7
GLAXO SMITHKLINE	8	13.933	-4,7	3,5
ABBVIE	9	13.282	5,2	3,4
TEVA	10	12.247	9,9	3,1
SANOFI	11	11.795	-6,6	3,0
MEDIS	12	11.196	2,8	2,8
NOVO NORDISK	13	10.636	-8,8	2,7
AMGEN	14	9.933	21,6	2,5
ELI LILLY	15	9.116	7,3	2,3
BOEHRINGER ING.	16	9.038	-0,2	2,3
ASTRAZENECA	17	8.960	-19,6	2,3
SERVIER	18	8.126	0,4	2,1
MERCK	19	7.254	-3,9	1,8
BRISTOL MYERS SQU	20	5.666	4,9	1,4

*Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.*

Za farmacevtski trg je značilna oligopolna konkurenca z omejenim številom tekmecev, predvsem na podtrgih, kot sta srčno-žilni in trg gastro-duodenalnih ulkusov. Produkti so diferencirani, proizvajalci imajo močne inovacijske strategije. Prihranki obsega v proizvodnji niso pomembni, saj gre v proizvodnji kemičnih učinkovin za serijo procesov manjšega obsega. Sestavine v zdravilih so med seboj zlahka zamenljive, zato je, čeprav je število dejanskih konkurentov za določeno zdravilo lahko majhno, več potencialnih konkurentov, ki lahko vstopijo (Lopez-Casasnovas & Puig-Junoy, 2000). Farmacevtska podjetja prodajajo svoje proizvode večinoma prek veletrgovalnic, ki so z razvojem informacijske tehnologije sposobne preskrbovati lekarne v celoti. Manjši del zdravil gre neposredno do bolnišnic, lahko tudi do verige lekarn.

Inovatorji imajo v rokah pglavitni sredstva – ceno in prodajno-trženjske strategije, s katerima maksimizirajo vrednost inovacije v obdobju ekskluzivnih pravic in pozneje. Pri prodajni promociji so pglavitni prodajni obiski strokovnih sodelavcev pri zdravstvenem osebju. Velika farmacevtska podjetja zaposlujejo veliko strokovnih sodelavcev, kar pomeni visoke fiksne stroške, zato morajo imeti veliko inovacij, da so strokovni sodelavci polno izkoriščeni. Pglavitna naloga prodajnega osebja je prenos informacij o zdravilu zdravnikom in farmacevtom, s čimer se poveča povpraševanje po zdravilu, je pa to tudi sredstvo, s katerim se poveča zvestoba blagovni znamki. Trženjsko komuniciranje v časopisih, po pošti (navadni in elektronski) in drugih sodobnih tehnologijah so za nova zdravila dopolnilo k prodajnim obiskom pri zdravnikih, pripomorejo pa tudi k podobi podjetja. Leffler (1981, str. 45) in Hurwitz ter Caves (1988) ugotavljajo, da je promocija sestavljena iz informativnega in prepričevalnega oglaševanja. Informacije zdravnikom in farmacevtom o pravilni rabi zdravil, terapevtskih učinkih zdravil in indikacijah so informativne, ker pa so zdravniki manj občutljivi za ceno zdravil, dosežejo farmacevtska podjetja s prepričevalnim oglaševanjem povečano predpisovanje svojih blagovnih znamk, kar učinkuje tudi po izgubi patentne zaščite. Promocija je intenzivnejša za zdravila, ki se prodajajo v lekarnah, kot za tista, ki gredo neposredno v bolnišnice. Promocija je učinkovito orožje v boju s tekmeci, saj inovativna podjetja, če veliko oglašujejo, s tem signalizirajo kakovost in tako ustavljajo prihod generičnih zdravil, saj se ti manj odločajo za uvrstitev na trg, ker dosežejo manjše tržne deleže. Ko pa generična zdravila vstopijo na trg, se oglaševanje originalnih zdravil precej zmanjša. Bolnišnice naj bi bile odzivnejše na generično konkurenco. Znižanja cen so večja, tržni delež originalnih zdravil bolj upade, a še vedno manj od pričakovanega, kar bi lahko pripisali popustom, s katerimi poslujejo inovativna podjetja, kar pa je težko zajeti v analize, ker gre za individualne dogovore.

Generično zdravilo je zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo, učinkovine in farmacevtsko obliko kot originalno referenčno zdravilo in katerega bioekvivalenca z referenčnim izdelkom je dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti (Zakon o zdravilih, Ur. l. RS, št. 31/06, 45/08 in 17/14-ZZdr-2). Generična zdravila imajo, z izjemo stroškov odobritve, nizke stroške vstopa. Težave lahko nastanejo s tehnološkim postopkom izdelave aktivne kemične učinkovine za zdravilo, ni pa večjih težav pri obsegu proizvodnje

in distribucije. Večja težava je skrb zaradi razlik v kakovosti med inovativnimi in generičnimi produkti. Eno je vprašanje bioekvivalence, drugo pa zagotavljanje kontrole kakovosti v procesu proizvodnje zdravil. Generično zdravilo naj bi bilo precej podobno originalnemu, zato tudi enako varno in učinkovito, vendar zaradi različnih pomožnih snovi in postopkov izdelave ni vedno tako.

## **1.1 Položaj originatorjev v odnosu do generičnih podjetij**

Strukturne spremembe farmacevtske industrije se dogajajo že od štiridesetih let prejšnjega stoletja, od proizvajalcev posameznih kemičnih učinkovin do raziskovalno usmerjenega sektorja, ki pripomore k tehnološkemu napredku zdravstvene oskrbe. Velik uspeh v oskrbi z novimi zdravili, ki pomenijo pomembno terapevtsko izboljšanje, v javnosti sproža debate o financiranju raziskav in razvoja, verodostojnosti trditev o zdravilih in ceni zdravil ter trajanju patentne zaščite, ki bi bilo še družbeno optimalno.

Inovativna podjetja se zanašajo predvsem na sistem patentne zaščite, ki jim med trajanjem omogoča monopolne zasluge, z njimi pa financirajo raziskave in razvoj. Produktni patenti omogočajo več zaščite kot procesni, pomembni so dolžina patenta, možnost dodatnih licenc, cena patenta, kar vpliva na monopolni položaj. V vseh državah, ki so članice Svetovne trgovinske organizacije (v nadaljevanju STO), je generično predpisovanje omejeno s patenti in regulirano z zaščito inovativnih produktov. Vse članice STO morajo priznati 20-letno patentno zaščito, efektivni čas patentne zaščite je sicer krajši, a je področje po posameznih državah različno urejeno (Grabowski & Kyle, 2007, str. 492). Zaradi izgubljenega časa patentne zaščite v času raziskav in razvoja, ki se praviloma podaljšuje, večina držav podeli originatorjem daljše obdobje ekskluzivnosti, v katerem generična zdravila ne morejo uporabiti podatkov originalnih zdravil. V Ameriki je mogoče izzvati patent še med njegovim trajanjem, in to se pogosto dogaja. Uspešni izzivalec je nagrajen s 180-dnevnim obdobjem ekskluzivnega trženja, kar lahko izkoristijo tudi originalna podjetja, ki dajo na trg svoje generično zdravilo. V tem obdobju je cena generičnega zdravila praviloma višja.

Podatki o tem, kaj se dogaja s ceno originalnega zdravila po vstopu generičnega, so različni in se s časom spreminjajo. V eni zgodnejših raziskav je Statman (1981, str. 140) analiziral 12 zdravil in ugotovil znižanje cene le pri štirih originalnih zdravilih. Schwartzman (1976) je ugotovil na primeru antibiotikov različno obnašanje, večina proizvajalcev je ohranila isto ceno blagovnih znamk, a različno izgubljala tržne deleže, manjšina je imela ceno enako generičnim vzporednicam. Caves, Whinston in Hurwitz (1991, str. 44) so v analizi zdravil, ki so izgubila patentno zaščito v letih 1976–1987, ugotovili, da cena originalnega zdravila upada s številom generičnih zdravil, ki vstopijo na trg. Je pa upad majhen, 4,5 % pri srednji vrednosti generičnih zdravil, ki so vstopili na trg. Cenovna občutljivost se z nadaljnjim vstopom generičnih zdravil manjša.

Se pa je občutljivost za ceno po letu 1980 povečevala. To sta proučevala Grabowski in Vernon (1992, str. 345) in ugotovila, da originalno zdravilo po vstopu generičnih vzporednic izgubi precejšnji tržni delež, približno 50 % v dveh letih, saj se generična zdravila prodajajo po izrazito nižji ceni. Inovativna podjetja ne poskusijo poceniti zdravil, ampak ohranjajo visoko ceno in postopno izgubljajo tržni delež. Nista pa opazila tudi onemogočanja vstopa generičnih zdravil na trg. Število teh generičnih zdravil je namreč odvisno od dobičkonosnosti trga. Po vstopu prvega generičnega zdravila na trg se cena strmo znižuje s prihodom novih. Obstaja pa variabilnost v ceni generičnih zdravil, ki je do 50 % višja od najnižje leto dni po vstopu. Največji tržni delež največkrat pridobi generično zdravilo z najnižjo ceno, pomembno vlogo pa imajo tudi razlike v zaznavi kakovosti in kdo je prvi na trgu. Za generične blagovne znamke, ki jih trži generično podjetje pod svojim zaščitenim imenom, velja splošno prepričanje, da so boljše kakovosti.

Scherer (1993, str. 101) je dokazal tako imenovani generični paradoks, ko se je cena originalnega zdravila ob vstopu generičnega na trg celo zvišala. Generični paradoks je mogoče razložiti kot odraz zvestobe blagovni znamki. Scherer in Ross (1990, str. 585) sta obravnavala prednosti prvega zdravila na trgu, ki lahko dlje ohranja cene nad stroški in ohrani velik tržni delež. Frank in Salkever (1997) sta razvila segmentacijski model trga in z njim razložila gibanje cene originalnega zdravila ob prihodu generičnega. Cenovno občutljivi kupci so se s prihodom generičnega zdravila premaknili k zadnjemu, cenovno neobčutljivi pa ne, zato so originalna podjetja zvišala ceno in s tem maksimizirala dobiček.

Caves, Whinston in Hurwitz (1991, str. 46) so ugotovili, da si inovativno podjetje v času monopolnega položaja z inovativnim trženjem zagotovi določeno zalogo dobrega imena (angl. *goodwill stock*), kar mu omogoča diferenciacijo pozneje v obdobju, ko vstopijo generična zdravila, ki zato pridobijo razmeroma majhen tržni delež glede na nizke cene. Odgovor inovativnih podjetij na znižanje cene je precej medel, tudi nadaljnji vstopi generičnih zdravil imajo mešane učinke na ceno originalnih in generičnih zdravil. Intenzivna promocija se običajno po padcu patentne zaščite zmanjša, vzporedno s tem upade tudi tržni delež. Če bi se promocija nadaljevala v isti meri kot pred padcem patenta, bi s tem pridobila tudi generična zdravila, nastal bi t. i. učinek prelivanja na predpisovanje generičnih zdravil, ne le pri zdravnikih, ampak tudi pri farmacevtilah v lekarnah, ki bi zamenjali originalno zdravilo s cenejšim generičnim. Vendar pa inovativna podjetja večinoma ne onemogočajo vstopa generičnih zdravil na trg. Zmanjšanje oglaševanja inovativnih zdravil kljub prihodu generičnih z nižjo ceno v resnici povzroči manjše povpraševanje po tej skupini zdravil.

V primerjavi z drugimi trgi je povpraševanje po zdravilih odvisno od končnega porabnika (pacienta) in njegovih preferenc ter tudi ravnanja zdravnikov, ki predpisujejo zdravila, in farmacevtov v lekarnah in bolnišnicah, ki zdravilo izdajo (Caves et al., 1991, str. 4). Največkrat je izbira zdravila v rokah zdravnikov, ki lahko predpiše originalno ali generično, če je to na voljo, saj povsem nova zdravila, ki jih varuje patentna zaščita, naj ne



bi imela generičnih paralel na trgu. V nekaterih državah zdravniki predpisujejo generična zdravila po imenu učinkovine, t. i. INN-predpisovanje (angl. *international non-proprietary name*), drugi uporabljajo zaščitena imena generičnih zdravil (angl. *branded generics*). Zaščiteno ime blagovne znamke je navadno krajše in si ga je lažje zapomniti kot ime generične učinkovine, ki označuje molekularno strukturo kemične učinkovine in jo uporabljajo raziskovalci.

Kadar se zdravniki odločajo med inovativnim zdravilom in njegovo generično paralelo, niso vedno občutljivi za razliko v ceni, ker navadno nimajo podatkov o ceni zdravil. Iz raziskav je razvidno, da so zdravniki slabo informirani o cenah zdravil (Termin, 1980). Večjo pozornost ceni namenijo le pri kronični terapiji, drugače je cena glede na celoto manjšega pomena (Caves et al., 1991, str. 5). Zdravnike skrbi tudi kakovost oziroma terapevtska enakovrednost generičnih zdravil. Masson in Steiner (1985) ugotavljata, da je generično predpisovanje večinoma odvisno od povsem trivialnega razloga: ali je na recept lažje napisati generično ali zaščiteno ime zdravila. Se pa število generičnih receptov povečuje. Eden izmed razlogov je predvsem pritisk plačnikov, ki želijo znižati izdatke za zdravila in izvajajo ukrepe za večje predpisovanje generičnih zdravil. V bolnišnicah je občutljivost za generično predpisovanje večja, saj se pregledujejo cene zdravil in primerja učinkovitost zdravil med seboj z namenom zniževanja stroškov (Hurwitz & Caves, 1988, str. 306–307).

Večina zgodnjih raziskav s področja vstopa generičnih zdravil in cenovne konkurence je bila narejena na ameriških modelih. Modeli so konsistentno dokazali, da je vstop generičnih zdravil odvisen od velikosti trga (Saha, Grabowski, Birnbaum, Greenberg, & Bizan, 2006), cene generičnih zdravil pa so v obratnem sorazmerju z njihovim številom (Grabowski & Vernon, 1992; Saha et al., 2006). Morton (2000) je ugotavljal, da promocija originalnega zdravila z namenom preprečitve vstopa generičnega zdravila na trg nima učinka, če se o zamenjavi zdravil odločajo v lekarnah. Tako tudi, če bi prepričali zdravnika, da predpiše originalno zdravilo, to še ne pomeni, da ga bodo v lekarni tudi izdali, zato na teh trgih oglaševanje upade s koncem patentne zaščite.

Hollis (2003) je proučil blokado vstopa generičnih zdravil v Kanadi, ko originatorji podelijo licenco za t. i. »psevdogenerična zdravila«. To so zdravila, ki so identična originalnim zdravilom, a jih tržijo »psevdogenerična podjetja«. S tem se onemogoči vstop zlasti na manjših trgih zdravil, ker so stroški vstopa za generična zdravila previsoki. Magazzini, Pammoli in Riccaboni (2004) so pri proučevanju generičnega vstopa v Ameriki, Kanadi, Nemčiji in Franciji ugotovili, da pomeni prisotnost licenčnih produktov oviro za generična zdravila brez blagovne znamke. Tudi v Nemčiji se inovativna podjetja poslužujejo podeljevanja licenc pred iztekom patentne zaščite in trženja blagovnih znamk generičnih zdravil (Appelt, 2009). Hudson (2000) je proučil vstop generičnih zdravil od 1990 na trge Amerike, Anglije, Nemčije in Japonske, vpeljali pa so zakonodajo, naklonjeno generičnim zdravilom. Moreno-Torres, Puig-Junoy in Borrell (2009) so

proučili vstop generičnih zdravil na španski trg, Ghislandi, Krulichova in Garattini (2005) in Garattini in Ghislandi (2006) pa so obravnavali spremembe v Italiji. Kanavos, Costa-Font in Seeley (2008) ter Puig-Junoy (2010) so pregledali zakonodajo in vpliv na generično predpisovanje v Evropi. Skupno vsem je, da se odločanje o generičnem predpisovanju premika od zdravnikov, ki pišejo blagovne znamke generičnih zdravil, k farmacevtom in predpisovanju generičnih zdravil brez blagovne znamke. Prihranki gredo predvsem k plačnikom, in ne farmacevtom, kar sta potrdila tudi Danzon in Furukawa (2011).

## **1.2 Razlike med trgi zdravil v regulaciji in konkurenčnosti**

Namen regulacije cen naj bi bil izboljšati blaginjo za potrošnika, z upoštevanjem konflikta med zmerno ceno, ki bi povečala blaginjo potrošnika, in upočasnjem tehnološkim napredkom ter poznejšim prihodom inovacije, saj so raziskave in razvoj večinoma financirani zasebno. Pomemben je vsak primer posebej, saj gre ves čas za iskanje ravnotežja med zdravstvenimi, gospodarskimi, zaposlitvenimi in javnimi cilji. Diskusije gredo v smer zmanjšanja regulacije na trgu zdravil, z namenom konkurence na trgu.

Regulacija cen zdravil se uporablja v vseh državah Evropske unije, vendar različno. Eni uporabljajo cene na podlagi stroška za posamezno zdravilo, drugi proste cene skupaj z določenimi omejitvami ali referenčne cene, ki jih določi javni sektor oziroma glavni kupec, potem je tu še regulacija cen na podlagi mednarodnih primerjav. V osnovi ločimo dva sistema – kontrolo dobička in fiksiranje individualnih cen zdravil.

Določanje cene je prosto v državah, kot so Amerika, Nemčija, Danska, v številnih državah pa je vpeljan sistem individualnega določanja cen, za kar uporabljajo različna merila (terapevtska vrednost novega zdravila, cena primerljivega zdravljenja, prispevek proizvajalca k nacionalni ekonomiji in cene v drugih državah). Najvišje cene so v državah, kot so ZDA, Nemčija, Švica, srednje visoke v Veliki Britaniji, Avstraliji, Kanadi, najnižje v Španiji, na Portugalskem, Grčiji in na Japonskem. Poraba sredstev ni nujno nižja v državah, v katerih imajo nižje cene zdravil in strožje sisteme kontrole, poraba je lahko celo večja in zato tudi večji izdatki na koncu. Razlike v cenah med posameznimi državami zaradi regulacije in kontrolnih sistemov lahko vodijo v paralelne uvoze zdravil iz držav z nižjo ceno zdravil v države z višjo z namenom prodaje (Puig Junoy, 2005, str. 51).

Ločimo dva tipa trgov glede na to, ali predpisovanje generičnih zdravil določajo farmacevti ali zdravniki. Ameriški trg generičnih zdravil poganjajo farmacevti. Ti lahko izdajo ali zamenjajo generično zdravilo kadarkoli, za kar dobijo finančno spodbudo. Izjema je le, kadar zdravnik izrecno zahteva originalno zdravilo, kar je redko. Med generičnimi zdravili ni prepoznavnih razlik, pomembna je le cena. Generično konkurenco pospešujejo tudi verige lekarn, ki imajo centralizirane postopke nabave in sistem zavarovanja, ki spodbuja paciente k rabi generičnih zdravil. Velika Britanija in Kanada

imata podoben sistem generičnega modela, le da je v Kanadi cena generičnega zdravila regulirana in ni prepuščena konkurenci. V nasprotju z ZDA pa so evropske države, npr. Francija, Španija, Italija in Nemčija, večinoma trgi, na katerih določajo predpisovanje generičnih zdravil zdravniki.

V preteklosti je dolgo veljalo, da je bila zamenjava originalnega zdravila v lekarni dovoljena le, če je zdravnik sam napisal na recept generično ime, kar pa se je dogajalo redko (z izjemo Velike Britanije). Farmacevti v lekarni tudi niso motivirani za izdajanje cenejših zdravil, saj se v lekarni vrednost recepta zvišuje s ceno zdravila. Generična podjetja v veliko evropskih državah tržijo generična zdravila z imenom blagovne znamke, saj zdravniki radi predpisujejo originalna in generična zdravila z imenom blagovne znamke. Tekmujejo namreč z blagovno znamko, in ne s ceno. Za zdravnike velja, da so cenovno manj občutljivi, razen, kadar osebno odgovarjajo za prekoračene stroške zdravil (Danzon & Furukawa, 2011, str. 3–4).

Danzon in Chao (2000, str. 355) sta ugotovila, da je cenovna konkurenca med generičnimi zdravili večja, če trgi niso zelo regulirani, kot je to v ZDA, Nemčiji, Angliji in Kanadi, kot pa v zelo reguliranih državah, kot so Francija, Italija in Japonska, v katerih ima generična konkurenca nični ali celo pozitivni učinek na cene. Pomembna generična strategija v ZDA je popust za velika pakiranja. Na bolj reguliranih trgih je konkurenca po padcu patentne zaščite zmanjšana tudi zaradi regulacije cen prodaje na debelo in regulacije cen zdravil v lekarnah.

Ker je ameriški farmacevtski trg manj reguliran, ima visoke cene zdravil v času patentne zaščite, potem sledi hiter vstop generičnih zdravil, ki imajo nizko ceno. Leta 2009 je bilo že 74,5 % predpisanih receptov generičnih zdravil (Berndt & Aitken, 2010) in le 20 % vrednosti prodaje, ker je cena generičnih zdravil v ZDA nizka.

V številnih drugih državah je penetracija generičnih zdravil počasnejša, cene generičnih zdravil v primerjavi z inovativnimi zdravili pa visoke, prihranki so manjši. To je na prvi pogled presenetljivo, saj naj bi pri pripravi generičnih zdravil uporabljali informacije raziskav in razvoja inovativnih zdravil, kar pomeni precej nižje stroške vstopa, zato naj bi bilo obdobje po patentni zaščiti zanje dobičkonosnejše. So pa trgi med seboj različni v načinu regulacije trga in sistemu plačevanja zdravil, zato tudi različni prihranki držav (Danzon & Furukawa, 2011).

V Tabeli 2 so povzete značilnosti regulacije in pokritja stroškov zdravil po posameznih državah, v katerih so ZDA, Velika Britanija (VB) in Kanada trgi, na katerih generično predpisovanje poganjajo farmacevti, na preostalih pa predvsem zdravniki.

Tabela 2: Značilnosti regulacije in pokritja stroškov zdravil po posameznih državah

	Generična substitucija v lekarnah	Popusti lekarnam	Generična zamenljivost zdravil	Regulirana cena generičnega zdravila	Spodbuda bolnikov k doplačilu, ukrepi poleg zamenljivosti	Spodbude za zdravnike
ZDA	da	da	da	ne	da	ne
VB	da	da	da	ne	ne	da
Kanada	da	da	da	da	ne	ne
Francija	1999	da	2003	da	ne	2000 <sup>1</sup>
Nemčija	2002	prepoved v 2006	1989	ne	ne	da
Italija	2001	ne	2001	da	ne	ne
Španija	da	da	2000	ne	ne	ne
Japonska	ne	da	ne	da	da	ne
Avstralija	1994	da	da	da	ne	ne
Mehika	ne	ne	ne	ne	da	ne
Čile	ne	ne	ne	ne	da	ne
Brazilija	da	ne	ne	2004	da	ne

Opomba: <sup>1</sup>Od leta 2000 so morali francoski zdravniki predpisati vsaj določen odstotek generičnih zdravil, ki se je sčasoma povečeval.

Vir: P. M. Danzon & M. F. Furukawa, *Cross-national evidence of generic pharmaceuticals: pharmacy vs. physician-driven markets*, 2011, str. 28.

Okoli leta 2000 je večina evropskih držav sprejela zakonske spremembe, s katerimi so poskušali znižati cene zdravil in povečati predpisovanje generičnih. Leta 1989 je Nemčija prva sprejela sistem generičnih referenčnih cen in ga leta 2005 zaostri, saj je v sistem referenčnih cen vključila tudi zdravila pod patentno zaščito. Tudi Francija, Italija in Španija so uvedle različne oblike sistema generičnih referenčnih cen. Čeprav sistemi referenčnih cen navadno spodbudijo inovativna podjetja, da pocenijo zdravila do referenčne vrednosti, je vprašanje, ali spodbudijo konkurenco med generičnimi zdravili pod referenčno ceno. To je odvisno od pravil in spodbud za zamenjavo zdravil v lekarnah.

Večina evropskih držav je s tem namenom povečala pristojnosti farmacevtov za zamenjavo zdravil in uvedla sistem nagrajevanja za predpisovanje generičnih zdravil. S sprejetimi pravilniki za večje predpisovanje generičnih zdravil so zlasti v Franciji dosegli velik preboj generičnega predpisovanja, v Španiji, Italiji in Nemčiji so bili prihranki manjši.

V Italiji in Španiji so inovativna podjetja takoj pocenila zdravila do referenčne vrednosti, k čemur jih spodbudi sistem referenčnih cen, zato zdravniki, bolniki in farmacevti ne prednjačijo generičnih zdravil. V Kanadi, Franciji in Nemčiji v povprečju generična zdravila prej vstopijo na trg, ker je manj podaljšanj patentne zaščite originalnih.

Sistem referenčnih cen je po eni strani razlog počasne rasti generičnih zdravil in zmanjšane cenovne konkurence, po drugi pa zniža ceno originalnih zdravil in omogoči prihranke.

## **2 EU IN SISTEMI KONTROLE STROŠKOV**

Po podatkih Evropske komisije (Carone, Schwierz, & Xavier, 2012) je v EU od 7,7 % do 35,3 % sredstev, porabljenih v zdravstvu, namenjenih za zunajbolnišnična zdravila. Javna poraba za zdravila pomeni od 0,3 do 1,7 % bruto domačega proizvoda (v nadaljevanju BDP) v letu 2010, povprečje v EU je 1,1 %.

Delež BDP, namenjen za zdravstvo, se od leta 1990 povečuje v vseh državah EU, z izjemo Češke republike, Danske, Luksemburga, Italije, Poljske in Švedske. Države, kot so Nemčija, Grčija, Španija, Francija in Slovaška, imajo razmeroma veliko javno porabo za zdravila in razmeroma majhen delež doplačil. Bolgarija, Danska, Ciper, Latvija, Luksemburg in Romunija porabijo razmeroma malo javnega denarja za zdravila glede na BDP. Je pa v EU okoli 60 % vseh stroškov iz javne porabe denarja. Zasebna poraba je predvsem v Bolgariji, Estoniji, Italiji, na Cipru, v Latviji, Litvi, Poljski in Romuniji.

Nemčija je bila glede na število prebivalcev leta 2010 največji trg v Evropi (42 milijard EUR), za njo so Francija (36 milijard EUR), Italija (25 milijard EUR), Španija (18,5 milijard EUR) in Velika Britanija (18 milijard EUR). Teh pet držav pomeni več kot 70 % delež. V zadnjih desetletjih se je skupna in javna poraba na prebivalca dokaj povečala, zato so ukrepi zaježitve stroškov vpeljani v številnih državah EU in težijo k racionalni porabi zdravil.

Ukrepi glede porabe zdravil so vezani na cene, dostopnost zdravil, vstop zdravil na trg in nadzor nad izdatki (Tabela 3).

Tabela 3: Ukrepi regulacije cen, povračil, vstopa na trg, nadzora nad izdatki

<b>Regulacija cen</b>
<b>Sistem mednarodne primerjave cen:</b> uporabljajo ga v 24 članicah EU (razen Danska, Švedska in Velika Britanija). Primerja cene produkta v eni državi s cenami istega produkta v izbrani skupini držav.
<b>Sistem notranje primerjave cen:</b> 20 članic EU določi ceno za zdravilo, ki jo bo pokrili javni plačnik s tem, da primerja cene ekvivalentnih ali podobnih produktov v kemični, farmakološki ali terapevtski skupini. Sistem notranje primerjave cen določi maksimalno ceno (referenčno ceno), ki jo bo pokrili plačnik. Bolnik plača razliko med maloprodajno ceno in referenčno ceno, dodatno k preostalim doplačilom, če so določena. Referenčna cena je na ravni celotne skupine in velja za vsa zdravila v skupini.
<b>Posodabljanje cen:</b> cene se sproti posodabljujejo glede na določila.
<b>DDV (davek na dodano vrednost):</b> večinoma imajo zdravila nižji davek na dodano vrednost v primerjavi s standardno stopnjo DDV. Včasih je določen za skupino zdravil.
<b>Povračila za zdravila</b>
<b>Ocena zdravstvenih tehnologij:</b> odobritev zdravila je lahko pogojena z zadostitvijo posebnih kliničnih kriterijev in/ali kriterijev stroškovne učinkovitosti. Gre za oceno dodatne stroškovne učinkovitosti inovativnega zdravila v primerjavi z alternativnimi zdraviljenji. To je vodilo za določitev cene in odobritev zdravila na podlagi dokazov.
<b>Pozitivne/negativne liste:</b> vse članice EU imajo pozitivne liste zdravil, na katerih so odobrena zdravila. Nekaj držav ima tudi negativne liste, kjer so izločena zdravila, ki niso odobrena.
<b>Vstop na trg</b>
<b>Čas do vstopa na trg:</b> določitev cene in odobritev zdravila lahko upočasnita prihod zdravil na trg. Časovni okvir je določen z Direktivo o transparentnosti. Podjetja se ne glede na to lahko odločijo za poznejši prihod na trg.
<b>Nadzor nad izdatki</b>
<b>Popusti/rabati:</b> popusti in rabati so usmerjeni k proizvajalcem in lekarnam, da vrnejo del zaslužka.
<b>Povračilo lekarn (angl. clawback):</b> lekarne del zaslužka prenesejo k plačniku zdravil.
<b>Povračilo proizvajalca (angl. payback):</b> proizvajalec vrne del zaslužka plačniku, če se preseže vnaprej določen znesek sredstev za zdravila.
<b>Delitev tveganja:</b> sheme na podlagi finančne ali izvedbene učinkovitosti, ki vodijo v znižanje cene ali proizvajalčeva povračila, če prej določeni skupni cilji proizvajalca in plačnika niso bili doseženi.
<b>Zamrznitev cene in rezi:</b> cene so zamrznjene ali rezane z zakonom ali kot posledica pogajalskih dogovorov.
<b>Javni razpisi:</b> čedalje več držav se odloča za javna naročila za zunajbolnišnična zdravila, predvsem Nizozemska in Nemčija.

Vir: G. Carone, C. Schwierz & A. Xavier. Cost containment policies in public pharmaceutical spending in EU, 2012, str. 12.

Na drugi strani so še ukrepi zniževanja stroškov, ki so usmerjeni k trgovcem prodaje na debelo, lekarnam, zdravnikom in bolnikom (Tabela 4).

Tabela 4: Ukrepi, namenjeni dobaviteljem, zdravnikom in bolnikom

<b>Veletrgovci in lekarne</b>
<b>Generična zamenjava:</b> farmacevti so zavezani izdati najcenejše bioekvivalentno zdravilo, kar imenujejo generična substitucija. Obvezna je v 8, indikativna v 14 in prepovedana v 7 državah EU.
<b>Pribitki:</b> 23 držav EU ima veletrgovske pribitke in vse članice EU imajo lekarniške pribitke na ceno zdravil, kot je določeno z zakoni. Ti so lahko linearni, regresivni, določeni fiksno (Nizozemska) ali na vrednost storitve (Slovenija, Velika Britanija).
<b>Zdravniki</b>
<b>Kontroliranje predpisovalnih navad:</b> najmanj 22 držav članic kontrolira predpisovalne navade, predvsem z elektronskimi recepti.
<b>Klinična praksa/smernice:</b> večina držav ima indikativne, nezavezujoče smernice predpisovanja za zdravnike. V nekaj državah morajo zdravniki predpisovati zdravilo z generičnim imenom, in ne z zaščitenim imenom blagovne znamke. Obvezno je v petih, indikativno v 18 in prepovedano v štirih državah EU.
<b>Proračun za zdravila:</b> maksimalni proračun je lahko definiran na periodo, področje, specialnost, zdravnika (najmanj 9 držav članic).
<b>Predpisane kvote:</b> lahko definirajo ciljni delež predpisanih generičnih zdravil za vsakega zdravnika posebej, ali povprečni strošek receptov (najmanj 6 držav).
<b>Finančne spodbude:</b> zdravniki so lahko nagrajeni ali kaznovani finančno, če upoštevajo oziroma zanemarijo smernice predpisovanja, kvote ali proračun (najmanj 11 držav članic).
<b>Izobraževanje in informiranje:</b> zdravniki prejmejo predpisovalna navodila, računalniško podporo v večini držav EU.
<b>Bolniki</b>
<b>Informativne/izobraževalne akcije:</b> bolnike informirajo z namenom ozaveščanja o racionalni porabi zdravil, na primer antibiotikov in generičnih zdravil.
<b>Doplačila:</b> večina držav EU pozna doplačila z različnimi stopnjami povračil za zdravila, 100 % povračila za nujna zdravila, 80 % za kronična, 60 % za preostala (AT, IT, DK, NL in VB imajo 100 % povračila). Rizične skupine so navadno zaščitene pred doplačili s posebnimi pravilniki.

Vir: G. Carone, et al. *Cost containment policies in public pharmaceutical spending in EU, 2012, str. 13.*

## 2.1 Definicija sistema referenčnih cen

Sistem internih referenčnih cen (sistem notranje primerjave cen) je treba razlikovati od mednarodnega sistema referenčnih cen (angl. *external reference pricing*), ki pomeni, da se za vsako zdravilo, ki pride na trg, postavi cena na določeno vrednost cene enakega zdravila

v preostalih državah. Njegov namen ni spodbujanje cenovne konkurence, ampak preprečiti, da bi proizvajalci zdravil izvajali cenovno diskriminacijo med državami in presegli regulirane cene. Sistem zunanje primerjave cen imamo tudi v Sloveniji in večini držav Evropske unije, z izjemo Velike Britanije in Švedske. Sistem uporabljajo tudi evropske države, ki niso članice EU, kot so Norveška, Islandija, Švica, Srbija, Bosna in Hercegovina ter Turčija. Vloga referenčne države pri oblikovanju cene zdravila je odvisna od značilnosti sistema v posamezni državi. Razlike se pojavljajo na ravni opredelitve velikosti košarice referenčnih držav, to je v številu referenčnih držav, v načinu izračuna primerjalne cene zdravila, obsegu zdravil, na katere se sistem zunanje primerjave cen zdravil nanaša, različna je lahko tudi vrsta cene, ki se referira (proizvajalčeva, veletrgovska ali maloprodajna cena). Primerjana cena zdravila se določa na podlagi objavljenih oziroma uradnih cen zdravil, ki so redko tudi dejanske cene zdravil. Na nacionalni ravni se sklepajo še dogovori o znižanju cen, popusti, rabati in »paybacki«, ki pa večinoma niso pregledni oziroma javno objavljeni in jih zato ne moremo kredibilno upoštevati pri določanju cen zdravil na podlagi zunanje primerjave cen zdravil. Tako oblikovane primerjalne cene pomenijo le hipotetične cene zdravil. Zato tudi potreba javnih plačnikov, da na ravni posamezne države uvajajo še druge regulatorne mehanizme za upravljanje stroškov zdravil, kot je generična zamenjava ali terapevtske skupine zdravil (Marđetko & Kos, 2015, str. 234).

**Interni sistem referenčnih cen** pomeni, da se za posamezni terapevtski razred ali skupino zdravil, ki imajo isto učinkovino, določi najvišja referenčna cena, ki jo povrne plačnik. Uporabnik, ki je pacient ali zavarovalnica, pa pokrije razliko, če je cena določenega zdravila višja (Lopez-Casasnovas & Puig-Junoy, 2000, str. 5). Tak pristop vodi v pocenitev inovativnih in generičnih zdravil na raven najcenejšega generika. Izraz referenčna cena je misnomer (napačno poimenovanje), boljši izraz je višina kritja (Selke, 1994) ali slovensko najvišja priznana vrednost. Najmanj 20 držav članic uporablja interni sistem referenčnih cen (Tabela 5). Za določitev medsebojno zamenljivih skupin se uporablja anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil, ki je mednarodni, univerzalni klasifikacijski sistem za zdravila. V skupini ATC-5 so zdravila z enako kemično učinkovino, v skupini ATC-4 je kemično enaka podskupina, v skupini ATC-3 pa so terapevtsko podobna zdravila. Večina držav ima skupine na ravni ATC-5, preostali na ATC-4 in ATC-3, ali kombinacijo več ravni. Vsa zdravila v skupini ATC-5 so v njej po izteku patentne zaščite, zato so v tej skupini navadno inovativna zdravila po izteku patentne zaščite in generična zdravila. Druga raven ATC-4 so farmakološko in terapevtsko primerljive aktivne učinkovine, kot so npr. zaviralci angiotenzinske konvertaze, ki so ena izmed skupin antihipertenzivov. Tretja raven ATC-3 so zdravila z enako terapevtsko funkcijo, kot so antihipertenzivi. Druga in tretja raven vključujeta ali izključujeta zdravila pod patentno zaščito.



Tabela 5: Pregled internih sistemov referenčnih cen

Interne referenčne cene			
	raven skupine	cena	posodobitev
Avstrija	–	–	–
Belgija	ATC-5	31 % pod originatorjem	na 6 mesecev
Bolgarija	ATC-5 in 4	najnižja cena	n. p.
Ciper	–	–	–
Češka republika	ATC-5 in 4	najnižja cena	na 6 mesecev
Nemčija	ATC-5 in druge ravni	kombinacija cen	minimalno enkrat letno
Danska	ATC-5	najnižja cena	vsake dva tedna
Estonija	ATC-5	najnižja cena	kvartalno
Grčija	–	–	–
Španija	ATC-5	povprečje treh najnižjih cen	n. p.
Finska	ATC-5	najnižja cena plus fiksni pribitek	n. p.
Francija	ATC-5	najnižja cena	n. p.
Madžarska	ATC-5 in 4	najnižja cena	letno
Irska	–	–	–
Italija	ATC-5, 4 in 3	najnižja cena	mesečno
Litva	ATC-5	najnižja cena	n. p.
Latvija	ATC-5, 4 in 3	najnižja cena	n. p.
Luksemburg	–	–	–
Malta	–	–	–
Nizozemska	ATC-4	povprečna cena ali nižje	n. p.
Poljska	ATC-5, 4 in 3	najnižja cena	n. p.
Portugalska	ATC-5	povprečje petih najnižjih cen	kvartalno
Romunija	ATC-5	najnižja cena	n. p.
Švedska	–	–	–
Slovenija	ATC-5	najnižja cena	na 6 mesecev*
Slovaška	ATC-5 in 4	najnižja cena	kvartalno
Velika Britanija	–	–	–

Legenda: n. p. (ni podatkov), \*od leta 2011 na 2 meseca (Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 32/2015))

Vir: G. Carone, et al. Cost containment policies in public pharmaceutical spending in EU, 2012, str. 24.

Referenčna cena se lahko postavi kot srednja vrednost, najnižja vrednost, povprečje najnižjih vrednosti, ali se vzame cena stroškovno najučinkovitejšega produkta v skupini. Če zdravnik predpiše dražje zdravilo v skupini, mora bolnik razliko doplačati, izjemoma se upoštevajo okoliščine, ko se lahko predpiše dražje zdravilo. Na voljo je več možnosti: omejijo se določene kategorije zdravil, predvsem tiste, ki pomenijo visok strošek, lahko se oblikujejo različna merila za posamezne razrede zdravil z namenom zagotovitve ravni

medsebojne zamenljivosti med zdravili, ali pa se postopno pripravlja sistem, najprej eksperimentalno, sprotno, z namenom, da se oblikuje celovit sistem referenčnih cen.

Glavni razlog za uvedbo sistemov referenčnih cen je bil predvsem strah pred nevzdržnostjo zdravstvenih blagajn zaradi rasti izdatkov za zdravila. V preteklosti so se izdatki za zdravila povečevali hitreje kot skupni stroški zdravstvene blagajne. Razlogi za zviševanje izdatkov pa so v državah različni. Nemčija je imela leta 1989, ko je uvedla sistem referenčnih cen za zdravila, najvišji strošek za zdravila na prebivalca v Evropi, razlog pa je visoka cena zdravil, in ne poraba. Podobno je bilo tudi na Nizozemskem. Večina držav, ki so prve uvedle sistem referenčnih cen, ima tri skupne lastnosti: pred uvedbo sistema niso direktno regulirale cen zdravil (Nemčija, Danska, Nova Zelandija), generična zdravila so imela že prej pomemben tržni delež (Nemčija), več kot polovični delež prodaje zdravil je bil strošek javne blagajne.

Danzon in Ketcham (2003) sta opisala glavne značilnosti sistemov referenčnih cen v Nemčiji, na Nizozemskem in Novi Zelandiji ter preostale načine omejitve stroškov za zdravila. Ugotovila sta, da je sistem na Novi Zelandiji, ki je najbolj agresiven, značilno zmanjšal dostopnost novih zdravil, zlasti dražjih. Ni bilo dokazov, da bi sistem referenčnih cen spodbujal konkurenco, saj so se vsi s ceno približali referenčni ceni. Ker je bilo treba doplačevati zlasti za nova in dražja zdravila, so se lahko zmanjšala sredstva za razvoj in raziskave. Če bi tak sistem vpeljali v Ameriki, bi to zaradi močne generične konkurence, ki bi zelo pritisnila na znižanje cen originatorjev, zelo učinkovalo na svetovno prodajo in razvoj novih zdravil.

## **2.2 Značilnosti sistema referenčnih cen**

Lopes-Casasnovas in Puig-Junoy (2000) menita, da ima sistem referenčnih cen 5 temeljnih značilnosti:

1. Plačnik (javna ali zasebna zavarovalnica) določi zgornjo raven pokritja za zdravilo.
2. S sistemom referenčnih cen se določi, kolikšno bo doplačilo, ki je odvisno od cene zdravila, lahko pa se mu zdravilo izogne, če njegova cena ne presega referenčne cene.
3. Za skupine zdravil, ki jih angleško poimenujejo *clusters*, je značilno, da jih določijo po medsebojni zamenljivosti. Govorimo o medsebojno zamenljivih zdravilih na ravni kemične, farmakološke in terapevtske zamenljivosti. Skupine zdravil lahko ali pa ne vsebujejo zdravil pod patentno zaščito. Za medsebojno zamenljiva zdravila je postavljena enotna cena, ki jo pokrije zavarovanje.
4. Pri določitvi cene za skupino medsebojno zamenljivih zdravil se zavarovalnica navadno ravna po cenah zdravil, ki so vključena v skupino.
5. Cena se uravnava v določenih periodah, z določenim faktorjem, kar pa je ali ni objavljeno prej. Sistem medsebojne zamenljivosti je obravnavan vsakih nekaj let in spremenjen, če je treba.

Sistem referenčnih cen postavi mejo, do katere bo pokrila izdatke za zdravila, in ne končne cene zdravila na trgu, ker v temelju ni sistem določanja cene. Proizvajalec lahko postavi ceno nad referenčno ceno, če meni, da bo pacient za zdravilo pripravljen doplačati. Kljub temu pa so Drummond, Jönsson in Rutten (1997, str. 208–209) pokazali, da sta cena zdravila in višina pokritja, ki ga opravi zavarovalnica, med seboj povezani. V praksi velja, da je učinek sistema referenčnih cen na cenovno politiko farmacevtskega podjetja zelo močan, saj postavi ceno blizu referenčni. V praksi torej ne gre le za sistem kontrole stroškov, ampak tudi za cenovno kapico. Vpliv sistema referenčnih cen je odvisen od moči plačnikov (zavarovalnic), cenovne elastičnosti povpraševanja, navzkrižne cenovne elastičnosti farmacevtskih proizvodov in kako na široko sistem pokrije zdravila. Pravo cenovno kapico sistem referenčnih cen doseže, kadar je plačnik močan, kadar zajame veliko produktov in kadar je povpraševanje veliko.

V Italiji so bila zdravila, katerih cena je bila nad referenčno ceno, umaknjena z liste, kar pomeni, da niso bila pokrita iz javnih sredstev in jih je moral pacient plačati v celoti sam, kar je povzročilo, da so vsa podjetja pocenila zdravila do referenčne cene. Na Novi Zelandiji pa so morala nova zdravila, ki so hotela priti na listo zdravil, postaviti ceno pod referenčno za njihovo skupino zdravil (Woodfield, Fountain, & Borren, 1997).

Če zdravnik predpiše zdravilo, ki ga je treba v sklopu sistema referenčnih cen doplačati, mora zdravnik bolniku razložiti, zakaj se je tako odločil. Temu se zdravniki izogibajo, zato raje predpišejo zdravilo, ki je brez doplačila ali je cena še nižja.

Tudi pacienti se raje odločijo za zdravilo brez doplačila (Levy, 1992). To pa je tudi namen, da bi se pacienti bolj zavedali cen zdravil in bi se bolj odločali za podobna oziroma zamenljiva zdravila.

Zaradi pomanjkanja zamenljivosti med zdravili in oblikovanja heterogenih skupin pa je sistem referenčnih cen najbolj vprašljiv. Zammit-Lucia in Dasgupta (1995) ugotavljata, da je sistem referenčnih cen birokratsko, in ne medicinsko orodje, saj bo, če so zdravila vključena v skupine z različnimi odmerki, kot je bilo to v Italiji, cena manjšega odmerka zdravila primerjalno višja od cene večjega, zato so manjši odmerki zdravil v slabšem položaju v primerjavi z večjimi.

V isti skupini zdravil se pojavljajo tri vprašanja heterogenosti: katere so glavne oblike heterogenosti v eni skupini zdravil, ali je raven heterogenosti različna glede na raven medsebojne zamenljivosti in kateri so pričakovani učinki heterogenosti v skupini zdravil (Maassen, 1996).

Razlike med zdravili v skupini generične ekvivalentnosti gre iskati v:

- različni kakovosti zdravil (prisotnost nečistoč);
- delovanju (hitrost absorpcije, indikacije);
- razlikah v kemični pripravi zdravil (struktura formule, molekularna teža, kar je razlog različnih indikacij);
- različnih načinov aplikacije (oralno, topikalno, rektalno, parenteralno, kar vodi v različno ceno zdravil);
- različni jakosti/odmerkih zdravila;
- različni biološki razpoložljivosti (hiter ali počasen učinek, upočasnjeno sproščanje, razpolovna doba);
- različnem številu indikacij;
- različnem številu in tipu neželenih učinkov, kontraindikacijah;
- razlikah v dodatnih storitvah, ki jih nudijo farmacevtska podjetja kot podporo zdravljenju.

Te vzroke heterogenosti je treba pred oblikovanjem enotnih skupin dobro proučiti, saj pomenijo razliko v učinkovitosti in ceni posameznih zdravil.

Odgovor na vprašanje, ali je raven heterogenosti različna glede na raven medsebojne zamenljivosti, je, da je najbolj homogena skupina prve ravni, vendar so lahko tudi pri njej variacije zaradi različne kemične priprave zdravil, biorazpoložljivosti in učinkovanja zdravil. Razlike med bolniki so vedno kompleksno vprašanje, zlasti pri analiziranju večje skupine bolnikov, kar je navadno na drugi in tretji ravni medsebojne zamenljivosti. Razlike so večje, če imajo zdravila različne aktivne kemične učinkovine, različno učinkovanje, absorpcijo, kontraindikacije, neželene učinke in podobno.

Glede učinkov heterogenosti v skupini zdravil je na ravni posameznega bolnika, ki slabo prenaša določeno zdravilo, diskriminatorno, če mora doplačati za zdravilo, ki ga dobro prenaša. Če pa jemlje bolnik zdravilo brez doplačila, ki ga ne prenaša, je zdravilo lahko slabše učinkovito in potencialno zanj nevarno. To lahko privede do dodatnih stroškov zdravstvene oskrbe in potencialnih dodatnih zdravil. Določitev enotne cene za zdravila, ki med seboj niso povsem zamenljiva, je diskriminatorna tudi do farmacevtskih podjetij. To je zlasti primer na ravneh 2 in 3, saj bolnik verjetno ni polno informiran o dodatnih prednostih, ki jih ima zdravilo za doplačilo. Z določitvijo enotnih referenčnih cen v primeru heterogenosti zdravil plačnik bolj poudarja varčevanje kot dodatne koristi zdravila. S tem konkurenca ni izkrivljena, gre za plačnikovo pravico, da omeji stroške in da določi prioritete.

Pacient oziroma zdravnik se mora odločiti, ali je za zdravilo smiselno doplačati. Če bi bil pacient popolno informiran o učinkovitosti zdravil, bi lahko sklepali, kakšna je njegova pripravljenost pokriti razliko v ceni za dodatne učinke. Vendar pacienti nimajo popolnih

informacij glede učinkovitosti zdravil. Percepcija o tem je celo motena, saj sistem referenčnih cen spodbuja miselnost, da so vsi produkti v skupini medsebojno zamenljivih zdravil popolnoma medsebojno zamenljivi in enako učinkoviti. Za zdravnike pomenijo informacije o dodatnih učinkih in doplačilu dodatne stroške. Zaradi nepopolne informacije glede razlik med zdravili v skupini se pojavlja neučinkovitost. To lahko zviša druge stroške zdravstvene oskrbe, zniža raven zdravstvene oskrbe in zdravja ter moti konkurenco na farmacevtskem trgu.

Pomembno je tudi vprašanje obravnave zdravil, ki so pod patentno zaščito. Sistem referenčnih cen, ki vključuje zdravila pod patentno zaščito, povzroča erozijo patentnih pravic, saj mora zdravilo tekmovati s starejšimi in novejšimi zdravili v terapevtski skupini. Lopez-Casasnovas in Puig-Junoy (2000) sta po pregledu literature referenčnih sistemov ugotovila, da vključitev zdravil pod patentno zaščito v sistem referenčnih cen ni spodbudna za razvoj inovacij. Farmacevtska podjetja zmanjšajo finančna sredstva za razvoj nadaljnjih izboljšanj in novih indikacij sedanjih zdravil, ki so predmet sistema referenčnih cen, pa tudi novih zdravil, ki bi bila vključena v sistem. Ker želijo podjetja maksimizirati dobiček, namenjajo sredstva za razvoj povsem novih učinkovin, ki ne bodo predmet sistema referenčnih cen. Tudi če zdravila pod patentno zaščito niso vključena v sistem referenčnih cen, so negativni vplivi na razvoj inovacij še vedno tu, saj se poveča negotovost glede povrnitve sredstev, vloženih v inovacije, zmanjšuje se dobičkonosnost podjetij, tudi ekskluzivnost patentnih pravic jih ne varuje v določenih primerih, kot so procesni patenti, patentirana nova galenska formula in patenti za nadaljnje indikacije.

### **2.3 Učinki sistema referenčnih cen**

Skupaj z uvedbo sistema referenčnih cen vzporedno potekajo tudi drugi ukrepi na strani ponudbe in povpraševanja, tako da je težko pripisati vse učinke in spremembe v ceni le sistemu referenčnih cen (Lopez-Casasnovas & Puig Junoy 2000, str. 15). Zato je učinke referenčnih cen težko ločiti od učinkov preostalih ukrepov, ki potekajo istočasno. Sistem referenčnih cen naj bi zmanjšal kratkoročne izdatke za zdravila. Učinek naj bi bil odvisen od števila zdravil, ki jih sistem zajame. Kratkoročni prihranki zahtevajo spremembo predpisovalnih navad zdravnikov in preskok na cenejša zdravila, nižje cene na trgu, čim širši sistem referenčnih cen in spodbujanje doplačil pri pacientih. Sistem referenčnih cen ne prinese dolgoročnih prihrankov. Po začetnih učinkih se stroški spet zvišujejo, tudi zaradi novih in dražjih zdravil. V Nemčiji se je predpisovanje zdravil s patentno zaščito povečalo z 11,7 % leta 1991 na 20,0 % leta 1995. Nemčiji, ki je uvedla dodatne kontrolne mehanizme, je uspelo znižati stroške, preostale države pa tega niso uvedle.

Cena zdravil, ki jih vključijo v sistem referenčnih cen, se zniža. V vseh državah, ki so uvedle ta mehanizem, je prišlo do začetnega znižanja cene. Na Švedskem, z nekaj izjemami, so vsi proizvajalci zdravil spustili ceno do referenčne cene, podobno tudi v Nemčiji. Po drugi strani pa sistem ne nagradi znižanja cene pod referenčno ceno, zato so v

Nemčiji nekatera generična zdravila celo zvišala ceno do referenčne, ki je bila postavljena kot srednja vrednost cen. Če je generična substitucija visoka že pred implementacijo sistema referenčnih cen, se z uvedbo tega tržni delež generičnih zdravil ne popravi bistveno. Podjetja ob tem navadno zvišajo tudi ceno zdravil, ki niso vključena v sistem referenčnih cen.

Glavne prednosti sistema referenčnih cen so tri. Proizvajalec ostane svoboden pri določitvi cen, zdravniki imajo svobodo, da lahko predpišejo katerokoli zdravilo, ker so vsa na voljo, in sistem spodbuja stroškovno učinkovitost. Glavne slabosti sistema pa so predvsem v tem, da omejitev stroškov za zdravila in zdravstvene storitve ni vedno dosežena, in kadar je, je manjša od načrtovane in kratkoročna.

Avtorji, kot so Mossialos (1998) in Zammit-Lucia ter Dasgupta (1995), so pri svojih raziskovanjih ugotovili, da sistem referenčnih cen ni sposoben obvladovati stroškov za zdravila. K temu pripomorejo različni dejavniki. Prvič, sistem referenčnih cen zajame le določen del trga, ki navadno ni tisti, ki pripomore največ k zviševanju stroškov. In drugič, podjetja poskušajo minimizirati učinke sistema referenčnih cen na njihov celotni prihodek in zmanjšati izgubo, ki so je deležni, tako, da podražijo zdravila, ki niso predmet sistema referenčnih cen (Drummond, Jönsson, & Rutter 1997). Tretjič, sistem referenčnih cen zajame le cenovno komponento rasti farmacevtskih izdelkov, ne pa rast v volumnu in načinu predpisovanja. Privarčevana sredstva za zdravila zaradi sistema referenčnih cen so v temelju dosežena, vendar v škodo višjih stroškov preostalih zdravstvenih storitev, kot sta več hospitalizacij in več napotitev na zdravstvene preglede. In nazadnje je tu še negativni učinek na učinkovitost, kot so manj farmacevtskih inovacij, večje breme administracije na strani plačnika in podjetij, in sistem ne spodbuja znižanja cene zdravil pod referenčno ceno, kar omejuje tekmovanje.

Pri učinkih sistema referenčnih cen se proučujejo vpliv na izdatke za zdravila, poraba zdravil in cene, zdravstveni učinki, vpliv sistema na odločitve zdravnikov, na ceno inovativnega zdravila, dinamično učinkovitost, učinke blaginje in učinke konkurence.

1. Vpliv na izdatke za zdravila, porabo zdravil in cene sta proučila Danzon in Liu (1997) z uporabo ekonomskega modela točke preloma na kratkoročne učinke sistema referenčnih cen, pri čemer se cene originalnega zdravila znižajo do referenčne cene, cene generičnega pa zvišajo do referenčne, če so pod njo. Giuliani, Selke in Garattini (1998) so proučili učinke v Nemčiji v obdobju 1990–1996. Povprečna cena za definirani dnevni odmerek zdravila se je znižala po vpeljavi referenčnega sistema, vendar so bili prihranki manjši zaradi rasti stroškov za produkte, ki niso bili predmet referenčnega sistema. Učinek sistema referenčnih cen je večinoma odvisen tudi od drugih dejavnikov, kot je obseg prodaje zdravil v prosti prodaji, t. i. zdravil prek pulta (angl. *over the counter* – OTC), in če je zdravilo vključeno v referenčni sistem med državami.

2. Zdravstvene učinke so proučevali Schneeweiss, Schöffski in Selke (1998). Ugotovili so, da učinek sistema referenčnih cen nikoli ni bil učinkovito ocenjen, saj manjka pravih raziskav, ki bi to proučevale dlje časa, poleg tega je težko istočasno spremljati več simultanih sprememb v sistemu zdravstvenega varstva. Schulenburg in Schöffski (1993) sta proučila ekonomske izgube na drugih področjih zaradi omejitve predpisovanja receptov v Nemčiji. Dodatne napotitve k zdravnikom so se povečale za 9 % že v prvih sedmih mesecih, sprejemi v bolnišnice pa za 10 %. Raziskava v Britanski Kolumbiji pri 254 zdravnikih leta 1997 je pokazala, da je 90 % zdravnikov doživelo najmanj eno težavo pri bolnikih v zvezi z uvedbo sistema referenčnih cen in 75 % zdravnikov, ki je zamenjajo recept, je doživelo pri nekaterih bolnikih poslabšanje simptomov (Mark Trend Research, 1998).
3. Thomas, Mann in Williams (1998) so proučili učinke pri bolnikih, ki so zamenjali zdravilo za zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola. Simvastatin so zamenjali s fluvastatinom zaradi uvedbe sistema referenčnih cen na Novi Zelandiji. Avtorji so ugotovili, da se je pri bolnikih slabi holesterol zvišal. Rezultate so pripisali manjši učinkovitosti fluvastatina in nezadostnemu odmerku.
4. Če inovator postavi ceno na raven referenčne cene, sistem referenčnih cen ne vpliva na odločitev zdravnikov. Če pa je cena inovatorja višja, zdravniki, ki se zavedajo neželenih učinkov zdravil, še naprej predpisujejo originalna zdravila. Drugače zdravniki manj predpisujejo originalno zdravilo, ampak večinoma generično.
5. Vpliv sistema referenčnih cen na postavitev cene originatorja sta proučila Zweifel in Crivelli (1996). Ugotovila sta, da je odgovor inovatorja na sistem referenčnih cen odvisen od ravnanja zdravnikov. Če ima zdravnik velik interes za značilnosti inovativnega zdravila, bo dobavitelj postavil ceno svojega zdravila nad referenčno ceno, drugače na raven referenčne. Če ima bolnik popolno informacijo o zdravilu, brez vpliva zdravnika, bo dobavitelj zdravila sprejel referenčno ceno za zdravila, ko je cenovna elastičnost povpraševanja večja in prodaja zdravila majhna, in se bo odločil za doplačilo, kadar je cenovna elastičnost manjša in prodaja velika. Poglavitni namen dobavitelja je ohraniti tržni delež zdravila.
6. Analiza blaginje v farmacevtskem sektorju se razlikuje od preostalih analiz, saj gre pri tem za le enega kupca in učinek nepovratnih stroškov. Blaginja se zmanjša, ker cena, ki jo zahteva kupec, ne pokrije nepovratnih stroškov raziskav in razvoja, kar vodi v manj inovacij in dolgoročno zmanjša število novih zdravil. Dinamične neučinkovitosti ni, če zdravila, ki so izgubila patentno zaščito, niso vključena v sistem referenčnih cen. To se zgodi, kadar so inovativna in generična zdravila vključena v iste skupine in če so patentirana zdravila, ki imajo določene terapevtske prednosti skupaj z zdravili, ki teh lastnosti nimajo (Maassen, 1996).

7. Učinki blaginje nastopijo, če referenčna cena povzroči, da je povpraševanje po zdravilih bolj elastično kot sicer, po drugi strani pa se zmanjša blaginja zaradi transakcijskih stroškov. Gross in Fortescue (1997) menita, da so stroški pri uvedbi referenčnega sistema naslednji:
- državni stroški, ki so administrativni (priprava sistema, posodobitev sheme) in višji stroški za druge sektorje zdravstva;
  - stroški pacientov, ki so socialni (drugačen sistem dostopa do zdravil), ekonomski zaradi zamenjave receptov (strošek cene recepta, dodatni obiski pri zdravniku), stroški dodatnih obiskov pri zdravnikih zaradi zdravstvenih komplikacij;
  - stroški zdravnikov (čas in strošek svetovanja);
  - stroški proizvajalcev zaradi nerazvrstitve zdravila, zamude zaradi počasnih postopkov in manj vlaganja v inovacije.
8. Učinek na konkurenco se kaže že v tem, ker lahko referenčni sistem poveča stopnjo zamenljivosti med zdravili. Po drugi strani pa proizvajalci zdravil zmanjšujejo cenovno konkurenco s konkuriranjem na diferenciaciji produktov s prepričevanjem o terapevtski superiornosti svojih zdravil.

Leta 2011 so Galizzi, Ghislandi in Miraldo sistematično proučili učinke sistema referenčnih cen v državah OECD. Nekaj je skupnih ugotovitev. Najpomembnejša je ta, da sistem referenčnih cen praviloma povzroči pocenitev zdravil, ki so vključena v sistem. V vsaki državi, ki je uvedla sistem generičnih referenčnih cen, so se cene znižale. Znižanje je bilo večje na trgih, na katerih so se zdravila srečevala z generično konkurenco pred uvedbo sistema referenčnih cen. Znižanje cen je bilo odvisno od števila generičnih tekmecev in strategije, ki so jo uporabila podjetja. Inovativna zdravila, katerih cena je bila nad referenčno ceno, so bolj znižala ceno zdravil. Druga skupna ugotovitev je bila, da sta bila oba sistema referenčnih cen, generični in terapevtski, povezana s pomembnimi prihranki v prvem letu po uvedbi. Tretja pomembna ugotovitev pa je bila, da je generično zdravilo pridobilo velik tržni delež, če inovativno zdravilo ni uporabilo katere izmed naslednjih strategij: znižanja cene do referenčne vrednosti, vpeljave novih odmerkov zdravila in/ali novih formulacij ali trženja substitutov, ki imajo patentno zaščito. Opazili so, da terapevtske skupine zdravil do zdaj niso pokazale negativnih učinkov na zdravje, in opozorili, da je malo raziskanega. Po drugi strani pa terapevtski in generični sistem zmanjšujeta raven patentne zaščite in posledično naložbe v raziskave in razvoj. Manj je spodbud za raziskave v draga inovativna zdravila, kar ima lahko negativne posledice za zdravje ljudi.

Večina literature, ki obravnava sistem referenčnih cen, je opisne narave. Malo je raziskav, ki bi uporabile teoretični model. Razloge lahko iščemo v pomanjkanju podatkov in njihovi kakovosti, da bi zajeli učinke različnih sistemov referenčnih cen. Drugi razlog je v tem, da



učinkov ne moremo pripisati le sistemu referenčnih cen, ker se spreminjajo tudi ekonomski in socialni trendi. Ugotovitve so lahko tudi pristranske zaradi pomanjkanja merjenja indirektnih učinkov sistema referenčnih cen, kot sta vpliv na osnovno zdravstveno varstvo in učinek na farmacevtska podjetja.

## **2.4 Učinek sistema referenčnih cen na trg statinov**

Stargardt (2010) je ugotavljal vpliv sistema referenčnih cen na primeru statinov v Nemčiji, ki je bil uveden leta 2005. Bolniki so bili spremljani eno leto pred uvedbo sistema referenčnih cen, do eno leto po uvedbi. Proučeval je vedenje bolnikov, povečanje ambulantnih in bolnišničnih sprejemov, porabo zdravil in strošek zavarovalnice. Vzorec je bilo 5,8 milijona ljudi. Za proučitev statinov se je odločil iz dveh razlogov. Visok holesterol je dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, kar pomeni, da je pomemben del zdravstvenega sistema, zdravljenje pa zahteva visoke stroške. Drugi razlog pa je bil, da proizvajalec atorvastatina, podjetje Pfizer, ni sledilo znižanju cene statina na referenčno ceno ali pod njo, kot so to storila druga podjetja, ampak je ostala cena na drobno višja. Proizvajalec je trdil, da ima zdravilo boljši varnostni profil, kar regulatorni organ ni prepričalo, zato so zdravilo razvrstili kot t. i. zdravilo »jaz tudi« (angl. *me too drug*) skupaj z drugimi statini, vključujoč generična zdravila. Doplačilo za pakiranje 30 mg/30 tablet je bilo 18,17 evra, za pakiranje 80 mg/100 tablet pa 109,00 evra. Pri preostalih statinih doplačil ni bilo. Tržni delež atorvastatina je po uvedbi sistema terapevtskih skupin zdravil strmo upadel z 32,2 na 6,0 % celotnega trga statinov. Po letu dni se je ustalil na 4,8 %. Pri bolnikih, ki so imeli zasebno zavarovanje, je tržni delež atorvastatina upadel minimalno, s 53,9 na 52,8 %. Ta statin so zamenjali zlasti ljudje z manjšimi dohodki. V primerjavi z bolniki, ki niso bili prizadeti z doplačilom, so bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z atorvastatinom, slabše sodelovali pri zdravljenju in so bolj pogosto prekinili zdravljenje. V primerjavi z bolniki, ki so ostali pri atorvastatinu, so bili bolniki, ki so zamenjali zdravljenje, pogosteje hospitalizirani, a razlika ni bila statistično pomembna za koronarno bolezen srca in urgentne obiske. Bolniki, ki so zamenjali zdravljenje več kot enkrat, so bili pogosteje hospitalizirani, tudi zaradi srčno-žilnih bolezni. So pa bili prihranki na strani plačnika okoli 100 milijonov evrov zaradi nižjih cen zdravil.

Puig-Junoy (2007) je vzel pod drobnogled španski trg statinov in učinke sistema referenčnih cen, poleg tega pa še vpliv dveh reform, ki sta dodatno vplivali na predpisovanje statinov. Obdobje spremljanja je bilo od januarja 2001 do oktobra 2004. Prvi sklep je bil, da se na zelo reguliranem španskem trgu cene zdravil znižajo, ko je zdravilo vključeno v sistem referenčnih cen, in ne ob prihodu zdravil z nižjo ceno. Ob uvedbi sistema referenčnih cen se cene dražjih zdravil takoj znižajo na raven referenčne cene, sistem pa ni učinkovit pri znižanju cene pod referenčno ceno. Učinek je bil v zniževanju volumnov prodaje za statine, ki niso več pod patentno zaščito, a vpliv na celotno prodajo statinov je bil majhen, ker se je povečala prodaja statinov pod patentno zaščito, ki so dražji. Neelastičnost za potencialno cenovno konkurenco po uvedbi sistema referenčnih cen je

bila verjetno posledica pomanjkanja zavedanja o ceni zdravil in spodbud za bolnike in predpisovalce.

Kalo, Muszbek, Bodrogi in Bildo (2007) so opisali izkušnje z uvedbo terapevtske skupine zdravil za statine na Madžarskem v letu 2003. Referenčne cene za statine so bile izbrane na podlagi dnevne cene, ki je bila cena za definirani dnevni odmerek. Večji odmerki iste substance so zato postali cenejši. 40 mg odmerek atorvastatina ni štirikrat bolj učinkovit kot atorvastatin 10 mg, vendar plačnik ni upošteval diferenciacije na podlagi kliničnih dokazov. 40 mg odmerek je bil tako 2,1-krat cenejši v primerjavi z 10 mg odmerkom, ki je definiran dnevni odmerek za atorvastatin. Posledično je bila večina bolnikov prevedena na večji odmerek, nekateri so jemali pol tablete na dan, drugi vsak drug dan. Povprečna cena statinov se tudi ni pomembno spremenila, zlasti ni bilo vpliva na ceno zdravil pod patentno zaščito. Število predpisanih generičnih produktov se ni povečevalo, saj plačnik ni nudil finančnih spodbud zdravnikom in farmacevtom za predpisovanje generičnih zdravil. Avtorji so sklenili, da so zdravniki začeli predpisovati večje definirane dnevne odmerke, kar je zvišalo stroške za zdravila, večji odmerki pa so imeli tudi potencialno več neželenih učinkov. Uvedba sistema referenčnih cen je kontroveržno področje, saj se kratkoročni učinki varčevanja ne prevedejo nujno v dolgoročne učinke, zlasti ne na področju statinov, ki so med seboj zelo različni in slabo zamenljivi.

Leta 2013 je Hren dodatno analiziral ukrepe na Madžarskem v obdobju 2007–2010, ko je plačnik uvedel močne mehanizme nadzora volumna na strani dobave, kar pomeni, da so morala podjetja (originalna in generična) pokriti stroške prekoračenih prej dogovorjenih volumnov prodaje. Analiziral je celotni trg, posebej pa trg statinov in atorvastatin. Ugotovil je, da je plačnikom s tem ukrepom uspelo nadzorovati rast stroškov zdravil, vendar so bila plačila za generična zdravila še vedno zelo visoka, da konkurenca generičnih produktov ni bila dovolj močna (Hren, 2013).

Sheridan in Attridge (2006) sta proučila, kako vpeljava terapevtskih skupin zdravil vpliva na odločitve v raziskavah in razvoju zdravil in na prihodnje inovacije v farmacevtskem sektorju. Omejila sta se na srčno-žilna zdravila. Sklenila sta, da ima sistem terapevtskih skupin zdravil metodološke pomanjkljivosti. Zlasti je pomembno vprašanje, katere kriterije uporabiti za določitev, katero zdravilo je res tako inovativno, da se ga izloči iz skupine podobnih zdravil. Zaradi intenzivnih pritiskov k znižanju cen, menita, da se bo sistem terapevtskih skupin uporabljal še širše. Razlagata inkrementalizem kot proces prehoda inovacije in znanja v za zdravnika in bolnika uporabno obliko, ki je pomemben proces, ki se gradi sproti. Koristi se vidijo šele skozi čas, ko jih gledamo retrospektivno. Boljši vpogled se pridobi na molekularni in celični ravni, boljše je razumevanje o učinkovanju zdravil na bolezen. Potencialne molekule, ki so patentirane in se jih razvija naprej, so uporabne šele čez 10 do 20 let, vendar lahko z omejeno uporabo in slabšim profilom varnosti. Po 10 do 15 letih se pridružijo bolj učinkovita in varnejša zdravila, ki lahko z nadaljnjim proučevanjem pridobijo nove načine uporabe. Če bi se sistem terapevtskih

skupin zdravil uporabljaj na široko, bi to pomenilo, da bi bilo veliko pomembnih inovacij izgubljenih. Podjetja bi se usmerila v raziskave povsem novih učinkovin, kar bi verjetno imelo manjše možnosti za uspeh, poleg tega pa bi to podražilo inovacije. Paradoks je tudi v tem, da bolj ko so inovacije uspešne, večja je verjetnost, da jih bodo omejili s pomočjo terapevtskih skupin zdravil.

### **3 HIPERLIPIDEMIJA IN ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV**

#### **3.1 Obseg problema**

Hiperlipidemije so pomembne zato, ker pomenijo večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja. Te bolezni so vodilni vzrok smrti v svetu. V Evropski uniji naj bi za zdravljenje srčno-žilnih bolezni porabili 192 milijard evrov (Fras & Jug, 2012, str. 39).

Veliko srčno-žilnih dogodkov, ki se lahko končajo tudi s smrtjo, doleti posameznike, ki prej niso imeli nobenih znakov bolezni. Po drugi strani pa je tveganje za ponovni srčno-žilni dogodek pri bolnikih z že znano srčno-žilno boleznijo precej večje kot pri preostali populaciji. Tako imajo na primer bolniki, ki so doživeli srčni infarkt, v povprečju več kot 40 % absolutno tveganje, da bodo v 10 letih doživeli ponovni srčni infarkt (Vodopivec-Jamšek, 2005, str. 21). Zato je odkrivanje in zdravljenje hiperlipidemij pomembno v primarni in tudi sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni. Primarna preventiva se izvaja pred srčno-žilnim dogodkom, sekundarna preventiva po srčno-žilnem dogodku, na primer srčnem infarktu. Dejavniki tveganja za bolezni srca in ožilja, kamor uvrščamo tudi hiperlipidemije, delujejo sinergistično in je njihov učinek večji kot preprosti seštevek njihovih posamičnih učinkov. Posamezniki, ki imajo več zmerno povečanih dejavnikov tveganja, imajo zato večje tveganje za te bolezni kot tisti, ki imajo samo en zelo visok dejavnik. Pomembno je, da so ukrepi usmerjeni v vse dejavnike tveganja, na katere se da vplivati.

Lozano (2012) je ugotovil, da so bile ishemična bolezen srca, možganska kap, kronična obstruktivna pljučna bolezen in HIV/AIDS glavni vzroki umrljivosti leta 2010. Ishemična bolezen srca, infekcije spodnjega respiratornega trakta, možganska kap, diareje, malarija in HIV/AIDS so bile tudi vodilni vzroki za izgubljena leta zaradi predčasne umrljivosti (angl. *years of life lost*) leta 2010, podobno kot je bilo to ocenjeno že leta 1990. Ishemična bolezen srca in možganska kap sta bili skupaj razlog vsake četrte smrti, skupaj 12,9 milijona smrti. Ugotovil je, da se populacija povečuje in stara, da je več bolezni, ki niso povezane s spolom, starostjo, trend se premika h kroničnim boleznim.

## 3.2 Hiperlipidemija in tveganje za razvoj ateroskleroze in njenih zapletov

Maščobe v krvi so holesterol in trigliceridi. Holesterol je pomembna sestavina celičnih membran, potreben pa je tudi za tvorbo nekaterih hormonov. Nastaja v vseh človeških celicah, dobimo pa ga tudi s hrano. Trigliceridi so vir energije. Dobimo jih s hrano, tvorijo se tudi v jetrih. Kadar je koncentracija krvnih maščob povečana, govorimo o hiperlipidemiji. Če je povečan samo holesterol, govorimo o hiperholesterolemiji, če so holesterol in trigliceridi, o mešani hiperlipidemiji, če pa so povečani predvsem trigliceridi, gre za hipertrigliceridemijo. Dislipidemija je širši pojem, ker obsega poleg hiperlipidemij še tiste presnovne motnje, pri katerih je zmanjšana serumska koncentracija holesterola HDL ali pa je sestava posameznih lipoproteinov spremenjena. Holesterol LDL je nevaren holesterol, vstopa v žilno steno in povzroča nastanek ateroskleroze. Holesterol HDL je zaščitni holesterol, ker omogoča, da se odvečni holesterol prenaša iz različnih organov v jetra in se izloča iz telesa. Na razvoj ateroskleroze vpliva predvsem holesterol LDL. Oksidirana oblika tega holesterola vstopa v arterijsko steno, povzroči njeno okvaro in pospešuje razvoj aterosklerotičnega procesa (Šabovič, 2005).

## 3.3 Klinične raziskave

Hiperlipidemija je eno najbolj proučevanih bolezenskih stanj. V njene klinične raziskave je bilo vključenih veliko preiskovancev.

Najpomembnejše ugotovitve teh raziskav bi lahko povzeli takole (Blinc, 2005):

- zdravljenje hiperlipidemije učinkovito zmanjša pojavnost koronarnih dogodkov v primarni in sekundarni preventivi;
- zdravljenje hiperlipidemije poleg zmanjšanja koronarnih dogodkov učinkovito zmanjša tudi pojavnost možganskih kapi in periferne arterijske okluzivne bolezni;
- zdravljenje je učinkovito tudi pri bolnikih, ki imajo blago zvišane ali normalne vrednosti holesterola;
- agresivno zdravljenje z večjimi odmerki statinov je učinkovitejše od običajnega zdravljenja.

Blinc (2005) je proučil dokaze o koristnosti lipolitičnega zdravljenja s statini pri zelo ogroženih osebah. Ugotovil je, da čeprav koncentracija plazemskega holesterola pri posamezniku ni dober napovednik aterotrombotičnih zapletov, je na ravni populacije 10 % zvišanje skupnega plazemskega holesterola povezano z več kot 20 % povečanjem pojavnosti koronarne bolezni. Velja tudi obratna povezava, saj 10 % zmanjšanje plazemske ravni skupnega holesterola s statini za več kot 20 % zmanjša pogostost koronarnih zapletov po petih letih. To je v letih 1994–1998 pokazalo pet velikih, prospektivnih, intervencijskih kliničnih raziskav v primarni preventivi ali sekundarni preventivi aterosklerotičnih zapletov, v katere je bilo vključenih več kot 30.000 preiskovancev. Te rezultate so potrdile

in nadgradile novejšje intervencijske raziskave, v katere je bilo vključenih več kot 55.000 bolnikov.

Rezultati več raziskav, v katerih so spremljali obseg koronarne ateroskleroze z znotrajžilno ultrazvočno preiskavo, so pokazali, da je intenzivno zdravljenje s statini zavrlo napredovanje aterosklerotičnih leh. Raziskava ASTEROID je pokazala, da je mogoče z rosuvastatinom doseči nazadovanje aterosklerotičnih leh pri večini preiskovancev. Rezultati raziskave ASTEROID so utrdili načelo, da je treba pri bolnikih z razvito koronarno boleznijo zmanjšati koncentracijo holesterola LDL do najnižje vrednosti, ki jo je še mogoče varno doseči (American College of Cardiology, 2006). Izsledki raziskav so potrdili potrebo po doseganju nižjih ciljnih vrednosti holesterola in uporabi večjih odmerkov statinov ter novejših, učinkovitejših statinov.

### **3.4 Optimalne vrednosti holesterola**

Katere vrednosti holesterola so takšne, da ne povečajo tveganja za razvoj ateroskleroze in njenih zapletov, je vprašanje, na katerega še ni dokončnega odgovora. Nenevarna ali fiziološka vrednost holesterola še ni popolnoma jasno določena. Te vrednosti se najverjetneje gibljejo v območju od 2 do 3 mmol/l celokupnega holesterola, morda so celo nižje. Natančna meja med visokimi in nizkimi vrednostmi holesterola še ni dokončno določena. Po merilih Evropskih smernic za srčno-žilno preventivo o normalnih vrednostih lipidov govorimo, če so vrednosti lipidov v sklopu navedenih vrednosti (Petek Šter, 2012):

- skupni holesterol: manj kot 5 mmol/l,
- holesterol LDL: manj kot 3 mmol/l,
- holesterol HDL: več kot 1 mmol/l,
- trigliceridi: manj kot 2 mmol/l.

Poglavitni cilj zdravljenja zvišanih lipidov je zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke. V zmanjševanju srčno-žilnega tveganja je najpomembnejše zmanjšanje holesterola LDL. Ciljne vrednosti holesterola LDL so odvisne od celotnega srčno-žilnega tveganja bolnika. Glede na ogroženost za srčno-žilne dogodke razdelimo bolnike v tri skupine, za katere veljajo naslednje ciljne vrednosti holesterola LDL:

- bolniki z zelo velikim tveganjem za srčno-žilni dogodek (pri bolnikih z že prisotno srčno-žilno boleznijo): LDL pod 1,8 mmol/l oz. razpolovitev izhodiščne vrednosti holesterola LDL, če ta cilj ni dosegljiv;
- bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem: znižanje LDL pod 2,5 mmol/l;
- bolniki z majhnim do zmernim srčno-žilnim tveganjem: LDL pod 3 mmol/l.

Pristop k bolniku z zvišanimi lipidi, predvsem pa z zvišanim holesterolom, je odvisen od bolnikovega celotnega srčno-žilnega tveganja. Pri vseh bolnikih z zvišanimi lipidi je

potrebna sprememba življenjskega sloga, predvsem sprememba prehrane v pomenu zmanjšanja vnosa maščob, predvsem tistih, ki vsebujejo nasičene maščobne kisline in živalske maščobe. Pomembna je tudi redna telesna aktivnost, ki ugodno vpliva na vrednost zaščitnega holesterola HDL. Bolniki z zelo velikim tveganjem za srčno-žilni dogodek so skupina bolnikov, ki največ pridobi z zdravljenjem s statini. Vsi bolniki s srčno-žilno boleznijo potrebujejo uvedbo hipolipemičnega zdravila (običajno statina), če je vrednost LDL 1,8 mmol/l ali več. Pri bolnikih z velikim srčno-žilnim tveganjem, na primer pri bolnikih s sladkorno boleznijo, je treba začeti zdravljenje z zdravili, če z nefarmakološkimi ukrepi holesterola LDL ni mogoče zmanjšati pod 2,5 mmol/l. V skupino bolnikov z velikim tveganjem spadajo tudi bolniki z družinsko dislipidemijo, pri katerih je vrednost celotnega holesterola več kot 8 mmol/l ter vrednost LDL več kot 6 mmol/l. Bolniki brez srčno-žilne bolezni, pri katerih je ocenjena srčno-žilna ogroženost majhna ali zmerna, praviloma ne potrebujejo zdravil za zniževanje holesterola. Pri bolnikih z zvišanimi lipidi, pri katerih je srčno-žilno tveganje majhno ali zmerno, preverimo vrednosti po treh do šestih mesecih nefarmakoloških ukrepov in jim nato sledimo glede na prisotnost preostalih dejavnikov tveganja oziroma stopnjo ogroženosti. Pri bolnikih, pri katerih uvedemo zdravila, naredimo prvo kontrolo lipidov po šestih do dvanajstih tednih, nato ob urejenih vrednostih lipidov sledijo letne kontrole (Petek Šter, 2012).

Koronarno ali srčno-žilno ogroženost ocenjujemo z lestvico evropske delovne skupine, ki temelji na framinghamskem modelu spremljanja srčno-žilnih dogodkov, ali po lestvici SCORE (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*), ki temelji na evropskih podatkih o srčno-žilni umrljivosti. Velika ogroženost je dogovorno določena kot najmanj 20 % desetletno tveganje za srčno-žilni dogodek, predvsem srčni infarkt (framinghamski model) ali najmanj 5 % desetletno tveganje za srčno-žilno smrt (SCORE). Framinghamski model temelji na natančnem prospektivnem sledenju 5000 Američanov, model SCORE pa na manj natančnem presečnem opazovanju več kot 200.000 Evropejcev.

V zadnjih desetletjih se je način dela zdravnikov močno spremenil. Izoblikoval se je nov način dela, katerega temeljno vodilo so smernice ali priporočila za obravnavanje bolnikov z različnimi boleznimi. Plod številnih kliničnih raziskav je bilo velikansko število podatkov, ki so omogočili nastanek in razvoj smernic ter priporočil za zdravljenje. Le s kliničnimi raziskavami je mogoče pridobiti objektivne podatke, ki se pogosto razlikujejo od pričakovanj, temelječih na občasno napačnih, patofizioloških predvidevanjih ali rezultatih manjših raziskav. Poseben pomen imajo velike, multicentrične raziskave. Podatki iz kliničnih raziskav se ustrezno analizirajo in tolmačijo, nastali objektivni podatki pa so predstavljeni v obliki smernic oziroma priporočil za zdravljenje. Namen smernic je izboljšati in tudi olajšati delo zdravnikov. Uveljavilo se je pravilo o individualni obravnavi bolnikov skladno s smernicami. Te najprej pripravijo in objavijo ugledna mednarodna združenja, sledijo pa jim nacionalne smernice.

### 3.5 Zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola

Lipolitična zdravila zmanjšujejo koncentracijo krvnih maščob. Uvede se jih kot dodatek preventivnim ukrepom, če se z njimi ne dosežejo želene vrednosti krvnih lipidov. Kako hitro jih uvesti, je odvisno predvsem od stopnje koronarne ogroženosti. Pri že obolelih, v sekundarni preventivi, se navadno začne zdravljenje z dieto in zdravili hkrati, saj je treba pri teh bolnikih čim hitreje doseči ciljne vrednosti holesterola LDL. V primarni preventivi so dovoljene nekoliko višje ciljne vrednosti holesterola LDL, učinek dietnega zdravljenja se preizkuša več mesecev, pogosto od tri do šest. Če se je lipolitično zdravilo izkazalo za učinkovito in ni povzročilo neželenih učinkov, se zdravljenje z njim nadaljuje. Zdravljenje z lipolitiki je dolgotrajno, navadno traja vse življenje, saj se po prekinitvi zdravljenja vrednosti krvnih maščob vrnejo na izhodiščno vrednost. Zdravljenje se prekine, če se pojavijo bolezni, ki pomembno zmanjšajo kakovost življenja, kot so rakave bolezni, demenca, težka kronična bolezen.

Za zmanjševanje ravni krvnih lipidov se uporabljajo različna zdravila (Keber, 2007):

- statini,
- zaviralci absorpcije holesterola iz črevesja,
- fibrati,
- ionski izmenjevalci.

Uporabljajo se še nikotinska kislina in njeni derivati, omega-3-maščobne kisline in različne kombinacije zdravil.

Statini so najpogosteje uporabljeni lipolitiki. So zelo učinkoviti, varni in večinoma brez neprijetnih učinkov za bolnika, tako da jih ti dobro prenašajo. Pomembno je tudi to, da pri koronarnih bolnikih in pri ogroženih ljudeh v srednjih letih zmanjšajo umrljivost in obolevnost zaradi srčne in možganske kapi. Učinkujejo tako, da zavirajo reduktazo HMG-CoA, ki je ključni encim v tvorbi holesterola. Glavno mesto učinkovanja statinov so jetra. Kadar se koncentracija holesterola v jetrih zaradi delovanja statinov zmanjša, se poveča odvzem LDL iz krvi. S tem se v krvi zmanjša koncentracija LDL, kar je glavni cilj učinkovanja statinov.

V skupino statinov spadajo lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Med seboj se ločijo po jakosti lipolitičnega učinkovanja, po farmakokinetiki in medsebojnem učinkovanju z drugimi zdravili. Glede jakosti lipolitičnega delovanja sta najmočnejša rosuvastatin in atorvastatin, ki v največjih odmerkih znižata raven holesterola LDL za okrog 60 %. Statini so zdravilo prvega izbora za zdravljenje hiperholesterolemije, saj je glavni terapevtski učinek statinov znižanje holesterola LDL. Kontraindicirani so pri jetrnih okvarah in pri pomembnem povečanju aktivnosti jetrnih encimov v krvi. Najpogostejši neželeni učinki so prebavne motnje, zgaga in trebušne bolečine. Med

resnejšimi neželenimi učinki je vpliv na jetra, ki se kaže s porastom transaminaz in obolenjem mišic, ki lahko napreduje v razpad mišičnih vlaken, imenovan miopatija, ta pa lahko vodi do akutne ledvične odpovedi.

Zaviralci absorpcije holesterola iz črevesja so skupina zdravil, ki se uporabljajo za zniževanje holesterola v krvi. V to skupino spada ezetimib. Je selektivni zaviralec absorpcije holesterola iz tankega črevesja. Ezetimib zniža holesterol LDL za od 13 do 18 %. Za zdravljenje zvišanega holesterola v obliki monoterapije se uporablja redko, ker je manj učinkovit kot statini. Večinoma se uporablja skupaj s statini, saj je kombinacija učinkovita. Uporablja se za zdravljenje težkih oblik hiperholesterolemije in kadar je treba doseči veliko znižanje holesterola LDL. Neželeni učinki so navadno blagi in prehodni.

Fibrati so skupina zdravil, katerih glavni učinek je zmanjševanje ravni lipoproteinov, bogatih s trigliceridi. So zdravilo prvega izbora za zdravljenje hipertrigliceridemije in alternativa statinom za zdravljenje kombinirane hiperlipidemije (Keber, 2007, str. 43–54).

Ionske izmenjevalce, ki se za zdravljenje hiperholesterolemije uporabljajo najdlje, predpišejo redkeje, saj so neželeni stranski učinki pri njih pogostejši, tudi do 30 %, zlasti so pogoste prebavne težave. Ker ta zdravila ne prehajajo v kri in učinkujejo le v prebavilih, se jih daje takrat, ko se zdravil iz prejšnjih skupin ne sme dati, pri otrocih in nosečnicah, ali pa sočasno s statini pri hudih hiperholesterolemijah, kadar se samo s statini ne doseže zadostnega znižanja holesterola v krvi (Holesterol – ezdravje, 2015).

### **3.6 Bolnikovo sodelovanje v procesu zdravljenja**

Bolnikovo sodelovanje v procesu zdravljenja pomeni vedenje posameznika, ki sovпада z zdravnikovimi medicinskimi nasveti in se izraža v odstotkih. Najboljše je pri zdravljenju nenadnih bolezni, slabše pri zdravljenju dolgotrajnih, najslabše pa pri priporočenih spremembah življenjskega sloga, pri čemer jo ocenjujejo na le 25 %. V procesu zdravljenja hiperlipidemij, ki so tako kot zvišan krvni tlak večinoma asimptomatske, veliko bolnikov ni popolnoma prepričanih o koristi jemanja zdravil. Raziskave zadnjih let so pokazale, da le približno 50 % bolnikov, ki prejme recept za lipolitično zdravilo, zdravilo jemlje šest mesecev in več. Ta delež upade na 40 % po 12 mesecih in pod 30 % po petih letih.

Bolnik, ki doživi stranski učinek zdravila na začetku zdravljenja, ni prepričan o neškodljivosti zdravila. Če pa kmalu po začetku zdravljenja doživi srčno-žilni dogodek, ni prepričan o učinkovitosti zdravila. Pri številnih bolnikih obstaja tveganje za slabo sodelovanje, ker mogoči kratkoročni stranski učinki zdravljenja kronične bolezni pretehtajo kratkoročne koristi zdravil, zato je treba kronične bolnike redno spomniti na dolgoročne koristi jemanja zdravil in upoštevanje drugih medicinskih nasvetov. Če slabo sodelovanje ni prepoznano, nastane začaran krog, ker želijo s povečevanjem odmerka urediti bolnikovo stanje, kar pa se zaradi neprepoznanega bolnikovega vedenja ne obnese.



Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje, so lahko biološki, psihosocialni ali pa so v zvezi z redom jemanja zdravil. Pomembno je poizvedeti o bolnikovem načinu življenja in njegovem prepričanju, povezanem z boleznijo in zdravljenjem, ter poiskati rešitve ob morebitnih ovirah. Učinkovitost in varnost zdravila sta glavna prva pogoja za sodelovanje bolnika. Statini so učinkovita zdravila, ki jih večina bolnikov dobro prenaša, zato je tudi sodelovanje boljše kot pri drugih lipolitikih; po sedmih mesecih ga jemlje še 62 do 66 % (za simvastatin in atorvastatin), le 52 % jih jemlje gemfibrozil, 33 % izmenjevalce žolčnih kislin in 27 % niacin. Režim jemanja statinov je prikladen, saj se odmerjajo enkrat na dan. Predpisovanje receptov za daljše obdobje (tri mesece) izboljša sodelovanje, ker bolniku ni treba prepogosto k zdravniku. Tudi cena zdravila je pomemben dejavnik, posebno v okoljih in primerih, kadar zdravila ne plača zdravstvena zavarovalnica. Raziskave so pokazale slabše sodelovanje pri mlajših osebah, kadilcih in tistih brez simptomov koronarne bolezni. Bolniki brez simptomov vsekakor bolj zavzeto sodelujejo pri zdravljenju, če uvidijo povezavo med dejavniki tveganja in simptomi oziroma boleznijo. Slabše sodelovanje pri starejših bolnikih lahko pričakujemo tudi zaradi psihičnih težav, pozabljivosti, slabe pismenosti ali težav z vidom. Metode za izboljšanje bolnikovega sodelovanja pri jemanju zdravil so zapletene, zahtevne in nimajo zanesljivega učinka. Po drugi strani pa lahko vsak zdravnik pri delu uporabi nekaj poglavitnih prijemov, predvsem je treba ob vsakem obisku na kratko preveriti sodelovanje bolnika in ga povabiti na kontrolo (Vodopivec-Jamšek, 2005, str. 24–25).

Število oseb s hiperlipidemijo je izjemno veliko, učinki nefarmakoloških ukrepov, ki so vsekakor izjemno pomembni za znižanje vrednosti holesterola, pa so pogosto neučinkoviti. Tako je treba posegati po farmakološkem zdravljenju, a je število kandidatov za farmakološko zdravljenje veliko. Stroški farmakološkega zdravljenja hiperlipidemije so temu primerno visoki, zato je tehtanje med koristjo in ceno zdravljenja nujno. Pri stroških je treba upoštevati, da gre za dolgotrajno, pogosto dosmrtno zdravljenje. Razumljivo je, da se nacionalne smernice in nacionalna praksa velikokrat razlikujeta od priporočil mednarodnih združenj. Pri zdravljenju hiperlipidemij je treba tudi ločeno ovrednotiti učinke zmanjšanja vsebnosti lipidov in vzporedne učinke zdravil, predvsem statinov.

## **4 SLOVENSKI TRG ZDRAVIL**

### **4.1 Slovenski zdravstveni sistem**

V evropskih državah in tudi v Sloveniji se prebivalstvo hitro stara. Podatki o obolevnosti in umrljivosti kažejo v Sloveniji podobne značilnosti kot v drugih evropskih državah v zahodni in srednji Evropi. Bolezni obtočil so najpogostejši vzrok smrti v Sloveniji, saj so povzročile skoraj 38,8 % vseh smrti leta 2007 (Albreht et al., 2009, str. xviii).

Zdravstveni sistem v Sloveniji ureja Ministrstvo za zdravje. Organizacijska sestava zdravstvenega sistema je kompleksna, saj vključuje različne agencije, javne neodvisne organe, kot so ZZZS, Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), bolnišnice in zdravstvene domove, pa tudi zasebne ponudnike zdravstvenih storitev. V mreži sodelujejo tudi različne nevladne organizacije in strokovna združenja. Temeljne reforme, katerih cilj je bil oblikovati sodoben zdravstveni sistem, so bile izvedene leta 1992. Uvedeni so bili obvezno zdravstveno zavarovanje, postopki odobritve zasebne prakse, doplačila za zdravstvene storitve in uvajanje strokovnih združenj, kot so Zdravniška zbornica in Lekarniška zbornica. Tem reformam je sledilo obdobje izvajanja in nadaljnje prilagoditve zdravstvenega sistema. Leta 2015 se je pripravljala nova reforma zdravstvenega sistema, ki predvideva odpravo dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja, ureditev koncesij, ZZZS naj bi izgubil vlogo pri določanju pravic, vodstva bolnišnic pa bi dobila več pristojnosti (Kaj prinaša napovedana reforma zdravstvenega varstva, 2015).

Slovenija je del Evropske unije in evropskega farmacevtskega trga in zato predmet visoke regulacije zdravil v biomedicinskem in ekonomskem pomenu. Najpogostejši ukrepi, ki se uporabljajo v Evropi in Sloveniji, so regulacija cen, nadzor nad izdatki in mehanizmi, ki ciljajo na veletrgovce, zdravnike in bolnike. Slovenija ima dve veliki generični farmacevtski podjetji, Krko in Lek, ki je v lasti švicarskega podjetja Novartis, in razmeroma napredni farmacevtski trg, ki ga regulira zakonodaja Evropske unije. Je tudi članica Svetovne trgovinske organizacije in podpisnica večine mednarodnih pogodb za zaščito intelektualne lastnine. Farmacevtska podjetja so obravnavana in zaščiteni podobno kot v preostalih državah Evropske unije in Združenih državah Amerike. Zdravstvene storitve v Sloveniji ponujajo javne in zasebne organizacije, financiranje socialnega zdravstvenega zavarovanja posnema Bismarckov model, pri katerem vplačujejo v sistem delodajalci in delojemalci, gre za obvezno vplačevanje (Kogovšek Vidmar, 2005). Bismarckov model uporabljajo tudi v Nemčiji, Avstriji, Belgiji, Franciji in na Nizozemskem. Od sosednjih držav je slovenski zdravstveni sistem predvsem podoben avstrijskemu, nekoliko je podoben tudi italijanskemu. V Italiji vplačujejo dajatve v obliki davkov, v Sloveniji pa gre za obvezna vplačila prebivalstva in podjetij (Maio & Manzoli, 2002).

Dostopnost zdravil v Republiki Sloveniji lahko opišemo kot proces, v katerem se odloča o tem, katera zdravila in kdaj bodo na voljo bolnikom, za kolikšno ceno bodo zdravila na voljo in kdo jih bo plačal. Preden pride zdravilo na trg, mora skozi tri faze:

1. predlagatelj, ki je lahko proizvajalec zdravila ali druga pravna ali fizična entiteta v njegovem imenu, mora pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom,
2. določitev cene zdravila,
3. razvrstitev zdravila na listo zdravil.

Faze procesa so opisane v nadaljevanju.

## **4.2 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji**

Po evropski zakonodaji morajo zdravila pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. To velja za vsa zdravila, razen, kadar gre za zdravilo, ki je na seznamu nujno potrebnih zdravil in ga lahko predlagatelj interventno uvozi oziroma vnese v državo. O pridobitvi dovoljenja za promet odloča Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) ali Evropska agencija za zdravila (v nadaljevanju EMEA). Postopek za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom se začne z vlogo predlagatelja, ki je pravna ali fizična oseba s sedežem v EU.

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko poteka po (ZZdr-2, Ur. l. RS, št. 17/2014):

- nacionalnem postopku,
- postopku z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranim postopku ali
- centraliziranim postopku.

Nacionalni postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v Republiki Sloveniji. Decentralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki se začne hkrati v referenčni državi članici in v zadevnih državah članicah. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski uniji in ki bodo na trgu v več kot eni državi Evropske unije. Centralizirani postopek vodi Evropska agencija za zdravila (EMA), ki deluje v Londonu in se ukvarja z znanstvenim vrednotenjem vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v Evropi. Dovoljenje za promet z zdravilom izda Evropska komisija in velja v vseh državah EU.

## **4.3 Določitev cene zdravila**

Področje cen zdravil je v Republiki Sloveniji urejeno z Zakonom o zdravilih in je v pristojnosti JAZMP, njihovo financiranje iz javnih sredstev pa z Zakonom o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju in je v pristojnosti ZZZS. JAZMP je nacionalni pristojni organ za določanje cen približno 3895 zdravil, ki se na trgu RS financirajo iz javnih sredstev (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2015). Med njimi je približno 250 zdravil, ki so kandidati za določitev izredne višje dovoljene cene (IVDC), preostala zdravila imajo najvišjo dovoljeno ceno (NDC). Izredna višja dovoljena cena omogoča sistemsko višjo ceno zdravila, kadar zaradi majhnosti in drugih značilnosti trga Slovenije najvišja dovoljena cena (NDC) ne omogoča preskrbe trga. Postopki določanja cen potekajo na podlagi zakonskih določb in določb Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 32/15).

Pri nas so skladno z EU priporočili regulirane cene le tistih zdravil, ki se financirajo iz javnih sredstev. Kot večina drugih držav imamo za določanje cen zdravil uveden primerjalni model eksternih referenčnih cen, ki v našem primeru upošteva cene zdravil v referenčnih državah – Nemčiji, Avstriji in Franciji. Glede na to, da so ravno francoske cene pogosto v spodnji tretjini evropskih cen, zagotavlja ta model pri originalnih zdravilih razmeroma nizke cene zdravil. Najvišjo dovoljeno ceno, ki jo oblikuje proizvajalec, imenujemo tudi PEC (proizvajalčev element cene na debelo). PEC se doda še glede na njegovo vrednost ustrezna marža trgovine na debelo. Dobljeno ceno označimo kot NDC (najvišja dovoljena cena zdravila na debelo). ZZS nato v usklajevanju potrди znesek NDC, ki ga je pripravljen plačati za določeno zdravilo. Večinoma zavarovalnica zahteva znižanje cene zdravila, kar pomeni, da je raven NPV (najvišja priznana vrednost zdravila) nižja od ravni NDC. V skrajnem primeru je NPV enak NDC. Proizvajalec oblikuje najvišjo dovoljeno ceno zdravila na debelo skladno z obrazcem, ki je sestavni del Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. Za originalna zdravila je vrednost PEC lahko največ 100 % primerjalne cene zdravila, ki je najnižja preračunana cena enakega originalnega zdravila v katerikoli od treh primerjalnih držav.

Pri generičnih zdravilih uporabljamo povprečja najvišjih in najnižjih cen primerljivih generičnih zdravil iz primerjalnih držav, ki sme dosežati največ 72 % povprečja, upoštevajoč, da je Slovenija v primerjavi vsaj z dvema od teh držav precej manjši trg in da pri vseh zdravilih, še posebno pri generičnih, veljajo zakonitosti prihrankov obsega. Prvo generično zdravilo, ki prihaja v Slovenijo na trg prej kot v najmanj dveh primerjalnih državah, mora oblikovati ceno na ravni največ 68 % cene originalnega zdravila. NDC se preverja dvakrat na leto in glede na spremembe cen ustrezno korigira.

Tako regulirane cene pa so le najvišje dovoljene cene v prometu z zdravili na debelo. Zakon dobaviteljem zdravil, plačnikom in kupcem zdravil omogoča, da se dogovarjajo o cenah, ki so nižje od reguliranih. Po vstopu v EU se povečuje prisotnost generičnih zdravil različnih proizvajalcev na slovenskem trgu, kar postopno povečuje konkurenčnost na trgu. Še vedno pa je število zdravil različnih proizvajalcev na trgu Slovenije razmeroma majhno zaradi majhnosti trga, saj pomeni Slovenija manj kot 0,5 % trga EU.

#### **4.4 Razvrstitev zdravil na listo zdravil**

Zdravila z dovoljenjem za promet, ki imajo oblikovane cene po Pravilniku o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, lahko kandidirajo za vstop na listo zdravil. Pri tem gre za posredni nadzor javnofinančnih izdatkov. Instrument razvrščanja je v Sloveniji v domeni ZZS, prav tako tudi sprejemanje pravnih aktov, ki področje urejajo. Podlaga za sedanjo ureditev je Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Ur. l. RS, št. 35/2013). Zdravila so lahko razvrščena na pozitivno listo z oznako P oz. vmesno listo z oznako V ali so nerazvrščena. P70 pomeni pozitivno listo zdravil za zunajbolnišnično zdravljenje, ki so v 70-odstotnem deležu pokrita iz obveznega zavarovanja, P100 pomeni pozitivno listo

zdravil in živil za zunajbolnišnično zdravljenje, ki so v celoti pokrita iz obveznega zavarovanja, na primer zdravila za zdravljenje diabetesa, V pomeni vmesno listo zdravil in živil za zunajbolnišnično zdravljenje, ki so v 10-odstotnem deležu pokrita iz obveznega zavarovanja. Oznaka zvezdica (\*) pri razvrstitvi na pozitivno in vmesno listo pomeni omejitve predpisovanja, ki jih določi ZZZS; določeno zdravilo lahko v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja predpisujejo le določeni specialisti ali le določenim bolnikom oziroma le pri posameznih indikacijah. Zdravila za bolnišnično zdravljenje se razvrščajo na seznam bolnišničnih zdravil z oznako B. Od razvrstitve na listo je odvisno, v kolikšnem deležu se zdravilo financira iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, sredstev dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja, ali pa ga bolnik plača sam (samoplačniško).

Razmerje med celotnimi izdatki za zdravila in izdatki za zdravila, ki jih pokrije obvezno zdravstveno zavarovanje, se je z leti spreminjalo. Leta 2000 so predstavljala sredstva iz obveznega zdravstvenega zavarovanja 79,2 % vseh stroškov za zdravila, ta delež se je v več letih spreminjal in je leta 2011 znašal 65,0 %. Z leti je naraščal delež receptov z zdravili z vmesne liste. Medtem ko je bil ta delež 18,8 % leta 2005, je bilo leta 2011 31,1 % receptov vseh predpisanih zdravil z vmesne liste. Že leta 2010 se je delež sredstev iz obveznega zdravstvenega zavarovanja za zdravila z vmesne liste zmanjšal, s 25 na 10 % vrednosti izdanih zdravil. Zdravila, ki niso pravica obveznega zdravstvenega zavarovanja, zdravniki predpisujejo na bele recepte. Plačnik je pacient, če pa je ta nadstandardno zavarovan, zavarovalnica. Število izdanih belih receptov je bilo 553.798 leta 2011 z vrednostjo izdanih zdravil 7,5 milijona EUR. Največ receptov je bilo izdanih iz skupine zdravil za bolezni kože in podkožnega tkiva, zdravil za bolezni srca in ožilja in zdravil za bolezni dihal (Pečar-Čad & Hribovšek, 2012).

O razvrstitvi zdravil na liste in s tem o viru financiranja odločata Zdravstveni svet in Komisija za razvrščanje pri ZZZS. Zdravstveni svet je najvišji usklajevalni organ in najvišji posvetovalni organ ministrstva na področju zdravstvene dejavnosti, zdravstvenega varstva in zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet oblikuje vsebino zdravstvenih programov s stališča njihove izvedljivosti, enakomernega razvoja vseh strok in načela enake dostopnosti. Od razširjenih strokovnih kolegijev lahko zahteva, da strokovno doktrino prilagodijo ekonomskim možnostim države ali predlagajo izvajanje programov po prioritetah in v omejenem obsegu. Razširjeni strokovni kolegiji so najvišji strokovni organ na posameznem medicinskem področju, katerih naloga je oblikovanje strokovnih doktrin. Komisija za razvrščanje je strokovno in neodvisno telo, ki ga sestavljajo strokovnjaki s področja medicine in farmacije z znanji s področja klinične farmakologije ter drugi strokovnjaki s sistemskimi znanji s področja zdravil, ki upravnemu odboru ZZZS in ministrstvu predlaga, katera zdravila se uvrstijo na pozitivno oziroma vmesno listo.

## 4.5 Dogovori o ceni zdravil

V prometu z zdravili je lahko veljavna tudi dogovorjena cena zdravila, ki je nižja od najvišje dovoljene cene in jo sklene ZZZS z imetnikom dovoljenja za promet. Analiza je pokazala, da je pogajalska moč ZZZS pri zniževanju cen precejšna, saj je 48 % zdravil, ki se financirajo iz javnih sredstev, imelo leta 2013 nižjo dogovorjeno ceno od regulirane. Zniževanje cene je bolj usmerjeno v originalna zdravila kot generična, saj je ta odstotek 54 % v primerjavi s 40 %. Predvsem so nižje dogovorjene cene za draga bolnišnična zdravila, teh je 69 %. ZZZS je povprečno dosegel 25 % znižanje regulirane cene, večji odstotek je bil pri originalnih zdravilih kot pri generičnih (37 % in 19 %). Dogovorjene cene so lahko še nižje, saj ni preglednih prikazov cen, zato so lahko prihranki še večji (Zupanek, 2014, str. iv-v).

## 4.6 Odnos zdravnikov in bolnikov do doplačil za zdravila

Podjetje Valicon je leta 2012 opravilo raziskavo z naslovom Testiranje odnosa do doplačil in percepcija zdravil. Testirali so odnos do doplačil pri zdravnikih in pacientih. V raziskavi zdravnikov je sodelovalo 12 zdravnikov, od tega trije kardiologi. V raziskavi pacientov je sodelovalo 1128 anketirancev. Z zdravniki so uporabili metodo poglobljenih intervjujev, s pacienti pa telefonsko anketo. V raziskavi zdravnikov so se vprašanja nanašala na odnos zdravnikov do pacientov, odnos do bolezni, kot so dislipidemija, gastrointestinalne bolezni, osteoartroza, odnos do zdravil in njihovega predpisovanja in odnos do doplačil. V telefonski anketi so spraševali paciente o odnosu do doplačil za zdravila.

Intervjuji z zdravniki so pokazali, da večina zdravnikov cen zdravil ne pozna. Na morebitno doplačilo jih spomnijo farmacevti in bolniki, ki zaprosijo za brezplačno zdravilo. Če je zdravilo vredno doplačila, ga zdravniki pacientu svetujejo in jim to tudi argumentirajo. Zdravniki stremijo k temu, da predpišejo brezplačno zdravilo, ki je na voljo, nekoliko več časa za prepričevanje o prednostih plačljivega zdravila si bodo vzeli starejši zdravniki in specialisti, ki ne zdravijo v bolnišnicah, vendar se bo odločil pacient.

Razlike med pacienti so velike, eni so pripravljeni plačati vse, drugi nič. Starejši niso in ne bodo pripravljeni (do)plačati za zdravilo zaradi razlogov, kot so finančno stanje, navada, da so zdravila brezplačna, zaradi pričakovanja, da so upravičeni do brezplačnih zdravil, saj so vse življenje plačevali zdravstveno zavarovanje. Mladi se že zdaj pogosteje odločijo za zdravila z (do)plačilom, če ima ta koristi, ki ceno upravičujejo. Koristi vidijo v preprostejšem jemanju, če sta dve zdravili v enem, če jemanje ni vezano na del dneva, možnost različnih oblik zdravil. Plačljivo zdravilo je z vidika pacientov včasih tudi bolje sprejeto, saj lahko ustvari mnenje, da je to zdravilo boljše od drugih in je zato plačljivo. Še sprejemljivo doplačilo za paciente je do 5 evrov.

Večina zdravnikov zagovarja participacijo pri predpisovanju zdravil. Menijo, da bi ta bolnike spodbudila k bolj zdravemu načinu življenja, saj nekateri pacienti ne bi bili pripravljeni plačevati za zdravila, če lahko nekaj naredijo sami. S participacijo bi se zavedanje o stroških zdravil povečalo.

Glede statinov večina zdravnikov zdravila v skupini vidi kot podobna, zato jim je vseeno, katero od paralel predpišejo. Že zdaj predpisujejo več zdravil, ne samo enega, imajo svoj nabor zdravil, med katerimi izbirajo. V primeru doplačila za zdravilo iz njihovega nabora bi se odločili za alternativo, ki je brez doplačila. Generična zdravila slovenskega porekla se jim zdijo pomembna pri predpisovanju, saj so bolj kakovostna. Bolj cenijo zdravila, ki so tudi narejena v Sloveniji. Podjetje Krka je za večino edini pravi slovenski proizvajalec, zato je deležno večjega zaupanja, poleg tega kapital ostaja doma in hkrati se podpira domoljubnost. Za tuje generične proizvode menijo, da se pri njih nekoliko pogosteje pojavljajo stranski učinki, da imajo nižjo ceno in da lahko povzročajo alergije. So pa primerljivo učinkoviti kot originator. Pogosteje predpisujejo generik mlajši zdravniki, zlasti pri bolnišničnem zdravljenju, saj menijo, da imajo z generiki podobne izkušnje kot z originatorji. Originalno zdravilo zagovarjajo starejši zdravniki, ker so zdravila preverjena, učinkovita in imajo manj stranskih učinkov.

Razlike med posameznimi zdravili za dislipidemijo so po mnenju zdravnikov naslednje:

- učinkovitost glede na različno stopnjo znižanja lipidov,
- na katero vrsto maščob vplivajo,
- originalno zdravilo ali generik,
- kje zdravilo proizvajajo (poreklo),
- stranski učinki,
- odmerki, potrebni za znižanje holesterola,
- koliko ima zdravilo izdelanih kliničnih študij,
- cena zdravila,
- priporočila zdravstvene zavarovalnice, kdaj se katera smejo predpisovati.

Zdravniki za prepričevanje jemanja zdravil za dislipidemijo najpogosteje uporabijo »ustrahovanje«, med kardiologi pa temelji prepričevanje na evidentiranju dokazov. Zdravniki svojih pacientov ne jemljejo mehanično, saj jih zanje skrbi, z njimi želijo vzpostaviti odnos, vreden zaupanja.

Bolniki dislipidemije ne občutijo kot bolezen, dokler se ne pojavi dogodek, saj prej ne vpliva na njihovo kakovost življenja. Počutijo se zdravi, ker ne občutijo bolečine in ker jih ne ovira pri vsakdanjih opravilih. V sekundarni preventivi bolniki bolj sodelujejo, starejši sprejmejo bolezen, mladi pa jo zavračajo. Moški so manj pripravljeni sodelovati pri zdravljenju.

Povzetek raziskave je, da bi se zdravniki v primeru doplačil v veliki večini odločili za brezplačno paralelo v skupini zdravil, pri bolnikih pa so razlike med mladimi in starejšimi. Mladi so bolj pripravljeni doplačati za zdravilo, starejši pa redkeje (Valicon, 2012).

Opravljen je bila tudi raziskava pri specializantih iz družinske medicine (število respondentov v članku ni podano). Med specializacijo iz družinske medicine so jih vprašali o njihovem stališču glede generičnega predpisovanja zdravil (Poplas Susič, 2010). Generično predpisovanje pomeni, da bi zdravniki na recept napisali generično ime produkta, odločitev o izbiri določenega zdravila z lastniškim imenom bi bila prepuščena farmacevtu v lekarni skupaj z bolnikom. Specializanti so pri takem načinu predpisovanja zdravil videli naslednje prednosti:

- zmanjšan pritisk na zdravnika in število obiskov farmacevtskih predstavnikov pri njem,
- zdravnik se odloča o učinkovini in mu ni treba poznati vseh imen blagovnih znamk,
- zdravniku ni treba izbirati najcenejše paralele, to je prepuščeno farmacevtu,
- izdaja cenejše paralele omogoča prihranek v zdravstveni blagajni,
- zamenjava bi lahko vplivala tudi na nižjo ceno originatorja,
- boljši status farmacevta in boljša farmacevtska skrb za bolnika, ki bi tako moral bolj poglobljeno svetovati,
- cene generikov bi se nižale,
- v sistemu solidarnosti je predpisovanje učinkovin edini pravični način predpisovanja,
- slovenska farmacevtska podjetja proizvajajo predvsem generike, zato je z nacionalnega stališča pomembno, da se predpisujejo,
- na bolnika bi se preneslo več odgovornosti.

Slabosti, ki so jih videli, so bile:

- bolnik se bo težje pogovarjal o imenu kemijske formulacije, ker je lastniško ime tisto, ki pade v oči, ker je večje natiskano in si ga bolniki zapomnijo,
- mogoče je, da bo bolnik prejel vsakič drugo paralelo, kar lahko vodi v nepravilno jemanje in celo podvajanje jemanja,
- oteženo je sledenje, kaj bo bolnik v resnici prejemal,
- bolniki izgubljajo zaupanje v zdravila in zdravnika, ker je otežena komunikacija,
- poslabša se sodelovanje bolnikov,
- slabi se ugled zdravstvenega sistema, ker bodo bolniki menili, da se na njihovem zdravju varčuje,
- zdravnik bi porabil preveč časa za razlago,
- ni računalniške podpore, zato bi bila to dodatna obremenitev za zdravnika,
- bilo bi manj strokovnih srečanj za zdravnike, ki bi jih podprla farmacevtska industrija,
- placebo efekt: bolniki so vezani na svoje rdeče, ovalne, bele tabletko, ki jim pomagajo; pri zamenjavi se bo to spremenilo in ugoden učinek zdravila lahko izgine,



infrastruktura za tak način izdajanja zdravil in izmenjevanje podatkov ni urejena, zato bi to zahtevalo ogromno dodatnih stroškov,

- urediti je treba predpisovanje, če zaradi npr. alergije pisanje učinkovin ni primerno,
- ni 100 % zagotovila, da je generik res enako učinkovit in varen,
- zdravnik ne bo vedel, katero zdravilo je bolnik dobil, kljub temu pa bo odgovoren za zdravljenje,
- farmacevtske družbe ne bi bile več zainteresirane za razvoj novih zdravil, če bi se predpisovali le generiki,
- prenos odgovornosti na farmacevta, kar ni dobro, saj zdravnik točno ve, zakaj je napisal eno zdravilo, in ne drugo,
- možnost komercializacije lekarn, tudi pod vplivom farmacevtskih družb.

Načelno sodelujoči v raziskavi zaupajo študijam, da je generik enako učinkovit in varen kot originator. Ob tem menijo, da so zamenjave originalnega zdravila za generik lahko etično in pri določenih zdravilih tudi strokovno sporne. Nerazumljivo majhna se jim zdi razlika med ceno generika in originatorja, ki bi morala biti precej večja, kot je. Menijo, da bi generiki lahko imeli 30 % cene originatorja. Menijo, da je generična substitucija bolj sprejemljiva za zdravila, ki se uporabljajo v bolnišnicah, ker so bolniki pod boljšim nadzorom kot zunaj bolnišnice, in tudi, da je lažje zamenjati zdravilo mlajšim kot starejšim, ki imajo večkratno terapijo, različne barve tablet, ki si jih zapomnijo. Prepričani pa so tudi, da zaradi patentnih zaščit prihajajo generiki prepozno na trg. Generiki iste skupine bi morali biti enake barve in enako pakirani, da na bolnika ne bi vplivali barva in velikost tablet ter pakiranje zdravila. Specializanti večinoma ugotovijo, da nimajo zadržkov glede predpisovanja generičnih zdravil in da pri prvem predpisu zaradi poplave različnih imen velikokrat ne vedo, ali je zdravilo originator ali generik.

#### **4.7 Raziskava o odnosu zdravnikov do sodobnih tehnologij**

V Sloveniji farmacevtska podjetja tržijo svoje izdelke večinoma po tradicionalnih kanalih, najpogosteje po strokovnih sodelavcih. Ker pa postaja okolje čedalje bolj konkurenčno, ker so pritiski na cene čedalje večji, so strokovni sodelavci visok strošek. Obiske strokovnih sodelavcev čedalje bolj omejujejo tudi posamezni zdravniki in ustanove. Zlasti po izgubi patentne zaščite, ob prihodu generičnih paralel, ko prodaja zdravila upade, se postavlja vprašanje, ali je smiselno nadaljevati promocijo po strokovnih sodelavcih pri zdravnikih. Ena od možnosti je uporaba sodobnih tehnologij, kot je trženje po telefonu, elektronski pošti in spletni strani. Način se zdi primeren zlasti za starejše produkte, ki imajo na trgu generične paralele, so znani in zato ne potrebujejo intenzivne promocije oziroma osebnih obiskov.

Da bi razumeli, kakšen je odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, smo s sodelavci v farmacevtskem podjetju opravili raziskavo Odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, ki je bila izvedena v petih državah srednje in vzhodne Evrope

(Češka, Madžarska, Avstrija, Slovaška in Slovenija), od septembra 2014 do februarja 2015, in sicer s telefonskim anketiranjem CATI (angl. *Computer-Assisted Telephone Interviewing*). Izvedbo anket in poročilo je naredilo podjetje CEEOR. Sodelovalo je 65 anketirancev v Sloveniji. Cilj raziskave v Sloveniji je bil raziskati odnos zdravnikov do sodobnih tehnologij. Sodobne tehnologije pomenijo alternativne načine trženja k prodajnim obiskom predstavnikov podjetij z namenom nižanja stroškov zlasti za produkte, ki jim je potekla patenta zaščita, ki imajo paralele na trgu oziroma so uvrščeni v skupine terapevtskih skupin zdravil. Stroški oglaševanja teh zdravil na tradicionalen način so večinoma previsoki glede na prodajo, zato se lahko uporabijo alternativni kanali, kot so spletni portali, seminarji po spletu in oglaševanje po elektronski pošti (CEEOR, 2015).

V raziskavi se je analiziralo splošno uporabo interneta in različnih elektronskih naprav med slovenskimi zdravniki in vire informacij, ki jih zdravniki uporabljajo za svoje delo, ter njihova stališča glede teh virov. Končni cilj je bil razumeti, katere so prednostne oblike komuniciranja s farmacevtskimi podjetji in kakšne so možnosti za izboljšanje komunikacije. V anketi so sodelovali zdravniki družinske medicine, pulmologi, dermatologi, pediatri in urologi, od tega 30 % moških in 71 % žensk. Povprečna starost anketirancev je bila 51 let. Vprašalnik je bil sestavljen iz štirih delov:

- demografski del,
- splošna uporaba elektronskih naprav in interneta,
- viri informacij za zdravnike,
- komuniciranje s farmacevtskimi podjetji.

Raziskava je pokazala, da v povprečju zdravniki porabijo 71 % svojega delovnega časa za pregledovanje bolnikov, 13 % za administracijo in 8 % za uporabo digitalnih virov za svoje delo, 3 % časa namenijo strokovnim sodelavcem. Zdravniki najpogosteje uporabljajo namizni računalnik, in sicer v 92 %, in mobilni telefon v 83 %, prenosni računalnik v 52 %, pametni telefon v 54 % in tablične računalnike v 25 %. V svoji ambulanti jih ima internetno povezavo 99 %. Večina zdravnikov uporablja internet za delo, približno 30 minut do ene ure na dan (48 %) ali manj kot 30 minut (35 %). Zdravniki uporabljajo internet predvsem po koncu ordinacijskega časa (80 %), med posameznimi obiski bolnikov ali konec tedna (51 %). Večinoma jih zanimajo informacije, povezane z njihovim delom (99 %). Internet uporabljajo za elektronsko pošto (95 %), iskanje po spletu (94 %), novice in napovedi (52 %), zemljevide, navigacijo in urnike (50 %). Najbolj uporabno družbeno omrežje je Facebook. Družbena omrežja s strokovno vsebino za namen dela uporablja le približno 8 % zdravnikov. Namenjena so konzultacijam s kolegi, komunikaciji z bolniki in sodelovanju v strokovnih skupinah. Svoje znanje uporabe interneta ocenjujejo kot povprečno (57 %) ali precej dobro (23 %).

Najpogostejši viri strokovnih (zdravstvenih) informacij so iskalniki na splošno, medicinske knjige, konzultacije s kolegi in spletne strani strokovnih združenj. Najbolj zaupanja vredni

viri poklicnih (medicinskih) informacij so medicinske knjige, spletne strani strokovnih združenj, udeležbe na kongresih in konferencah in tiskane strokovne revije. Zdravniška zbornica Slovenije (86 %), Med.Over.Net (62 %) in PubMed.gov (42 %) so najpogosteje uporabljene medicinske spletne strani. Na spletu najpogosteje iščejo informacije o zdravilih (87 %), smernice zdravljenja (82 %) in članke (61 %). Vse informacije, ki jih zdravniki iščejo po spletu, so prikazane v Tabeli 6.

*Tabela 6: Najpogostejše informacije, ki jih zdravniki iščejo po spletu*

<b>Medicinske informacije</b>	<b>N (%)</b>
seznam zdravil	56 (87,5)
informacije o razvrstitvi zdravil in terapevtskih indikacijah	17 (26,6)
članki v medicinskih in farmacevtskih časopisih	39 (60,9)
informacije o rezultatih diagnostičnih testov	22 (34,4)
smernice zdravljenja	53 (82,8)
izračuni za odmerke zdravil	42 (65,6)
rezultati kliničnih raziskav	17 (26,6)
informacije o kongresih in tečajih	29 (45,3)
tečaji na spletu	10 (15,6)
video posnetki o načinu učinkovanja zdravil	2 (3,1)
klinični primeri	19 (29,7)
primerjalne raziskave produktov	5 (7,8)
videi mnenjskih vodij	1 (1,6)
učinkovitost in varnost zdravil	31 (48,4)
farmakoekonomika	4 (6,3)
drugo	3 (4,7)
skupaj	64 (100,0)

*Vir: CEEOR. Odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, 2015.*

Zdravniki iščejo splošne informacije o zdravilih najpogosteje na spletni strani Register zdravil, 38 %, in na spletni strani Centralna baza zdravil, 23 %, ter Googlu, 15 %. Najpogostejši vir informacij o varnosti zdravil in potencialnem umiku s trga so lekarne (57 %) in Nacionalni organ za nadzor nad zdravili (54 %), sledijo predstavniki farmacevtskih podjetij in strokovna literatura ter revije (oboje 46 %).

Polovica zdravnikov ima svojo spletno stran. Od tistih, ki je nimajo, jih le 6 % načrtuje, da si jo bodo ustvarili. Skoraj vsi zdravniki so vsaj slišali za medicinske aplikacije, namenjene za mobilne telefone, 30 % bi jih aplikacije priporočilo svojim pacientom. 25 % zdravnikov pozna nekaj mobilnih aplikacij, zasnovanih za bolnike, in 31 % zdravnikov je seznanjenih z aplikacijami, ki so namenjene zdravnikom. 15 % zdravnikov ima aplikacijo nameščeno na svoji elektronski napravi.

Pri komunikaciji s farmacevtskimi podjetji je anketa pokazala, da v povprečju zdravnika na leto obiše približno 14 farmacevtskih podjetij in približno 3 farmacevtski predstavniki na teden. Približno 30 % jih uporablja tablične računalnike za promocijo. 37 % zdravnikov vidi v tem dodano vrednost. Najpomembnejši podatki, ki jih pridobijo od predstavnikov farmacevtskih podjetij, so učinkovitost in varnost zdravila ter njegove kontraindikacije. Zdravniki glede kakovosti podanih informacij in storitev kot najboljši ocenjujejo podjetji Krka in Lek. Zdravniki še vedno najraje komunicirajo s farmacevtskimi predstavniki (91 %), na drugem mestu je komuniciranje po elektronski pošti (41 %). Prednostni načini komunikacije so predstavljeni v Tabeli 7.

*Tabela 7: Prednostni načini komunikacije s farmacevtskimi podjetji po mnenju zdravnikov*

<b>Način komunikacije</b>	<b>N (%)</b>
osebno	59 (92,2)
po telefonu	2 (3,1)
elektronska pošta	26 (40,6)
pisno	5 (7,8)
ne želim komunicirati s farmacevtskimi predstavniki	1 (1,6)
skupno	64 (100,0)

*Vir: CEEOR. Odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, 2015.*

Najbolj uporabne oblike komunikacije za izmenjavo informacij med zdravniki in farmacevtskimi podjetji so obiski strokovnih sodelavcev, simpoziji in konference, izobraževalni dogodki, ki jih organizirajo farmacevtska podjetja, in izdelčne spletne strani (Tabela 8). Za odločitev zdravnikov za druge oblike komunikacije, kot so obiski predstavnikov farmacevtskih podjetij, je povprečni seštevek točk 2,5 za elektronske komunikacije, 1,9 za videoklice in 1,5 za telefonski klic (pri čemer ocena 1 pomeni ni verjetno, 5 pa je zelo verjetno). To kaže preferenco za tradicionalne obiske strokovnih sodelavcev, sledi elektronska pošta.

*Tabela 8: Uporabne oblike komunikacije za izmenjavo informacij med zdravniki in farmacevtskimi podjetji po mnenju zdravnikov*

<b>Oblike komunikacije</b>	<b>Da N (%)</b>	<b>Ne N (%)</b>	<b>Skupaj N (%)</b>
osebni obiski predstavnikov podjetij	64 (100,0)	–	64 (100,0)
osebni obiski medicinskih sodelavcev podjetij	44 (68,8)	20 (31,3)	64 (100,0)
spletne strani produktov/bolezni za zdravnike	60 (93,8)	4 (6,3)	64 (100,0)
po telefonu	52 (81,3)	12 (18,8)	64 (100,0)
osebni kontakt po digitalnem kanalu	30 (46,9)	34 (53,1)	64 (100,0)
direktna pošta (pismo)	63 (98,4)	1 (1,6)	64 (100,0)
elektronska pošta	60 (93,8)	4 (6,3)	64 (100,0)
mobilne aplikacije za pametne telefone/tablice	34 (54,0)	29 (46,0)	63 (100,0)
sponzorirani članki v strokovnih revijah	58 (90,6)	6 (9,4)	64 (100,0)
socialni mediji	29 (45,3)	35 (54,7)	64 (100,0)
video posnetki mnenjskih vodij	29 (46,0)	34 (54,0)	63 (100,0)
izobraževalni večeri, ki jih organizirajo farmacevtska podjetja	60 (93,8)	4 (6,3)	64 (100,0)
simpoziji in kongresi	62 (96,9)	2 (3,1)	64 (100,0)
prenosi v živo s kongresov	53 (82,8)	11 (17,2)	64 (100,0)
spletni moduli	53 (82,8)	11 (17,2)	64 (100,0)
druge oblike komunikacije	11 (18,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

*Vir: CEEOR. Odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, 2015.*

Štiriindevetdeset odstotkov zdravnikov ne bi motilo, če bi bile spletne strani v lasti farmacevtske družbe. Spletne strani morajo vsebovati informacije o izdelku, imeti možnost naročanja tiskanih letakov za bolnike in tiskanja letakov za bolnike.

Enainosemdeset odstotkov zdravnikov ima raje osebno sodelovanje v izobraževalnih dejavnostih, na konferencah in kongresih, preostali vidijo možnost tudi v sodelovanju na spletu. Le 18 % zdravnikov je že obiskalo spletne oblike seminarjev ali simpozijev. Zdravniki dejansko preberejo 72 % elektronske pošte, ki prihaja od farmacevtskih podjetij.

Večina zdravnikov tudi nima predlogov, kako bi izboljšali sodelovanje s farmacevtskimi podjetji. Večina zdravnikov (72 %) upošteva priporočila farmacevtskih predstavnikov glede predpisovanja zdravil, preostalih 23 % le izjemoma.

V vseh petih državah skupaj je bilo anketiranih 1126 zdravnikov in 169 farmacevtov. Rezultati so si po državah podobni, z manjšimi razlikami. V povprečju zdravniki porabijo 12 % svojega delovnega časa za uporabo digitalnih virov in 4 % s predstavniki farmacevtskih podjetij. Za strokovne namene uporablja internet 92 % zdravnikov. Za strokovne namene jih v povprečju uporablja družbena omrežja 11 %. Najpogosteje iščejo strokovne informacije prek farmacevtskih podjetij, strokovnih sodelavcev, na kongresih in v strokovnih revijah. V povprečju ima 35 % anketirancev svojo spletno stran, kar je nižje od povprečja v Sloveniji. Zavedanje o mobilnih aplikacijah je na splošno zelo majhno. V povprečju 17 farmacevtskih podjetij na leto obišče zdravnika, v 27 % predstavniki podjetij uporabljajo tablične računalnike, a 61 % zdravnikov v tem ne vidi dodane vrednosti. Zdravnike zanimata predvsem učinkovitost in varnost zdravil ob predstavitvi strokovnih sodelavcev.

#### **4.8 Slovenija in sistem notranje primerjave cen za določitev najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil**

V Sloveniji velja poleg sistema zunanje primerjave cen še sistem notranje primerjave cen zdravil, ki je ukrep plačnika, v slovenskem primeru ZZZS. Novembra 2003 je v Sloveniji začel veljati nov sistem kontrole izdatkov za zdravila, ki je uvedel najvišjo priznano vrednost za skupine zdravil, ki so vsebovale tudi generično paralelo (t. i. sistem generičnih referenčnih cen). To so zdravila z enako učinkovino, oznako ATC, jakostjo in primerljivo farmacevtsko obliko, ki jih je JAZMP predhodno uvrstil na seznam medsebojno zamenljivih zdravil. Zdravstveno zavarovanje, obvezno in dopolnilno skupaj, pokrije medsebojno zamenljiva zdravila le do vrednosti najcenejšega zdravila v skupini, ki ima v preteklem mesecu najmanj 0,5 % tržni delež. Za zdravila, katerih cena je višja od najvišje priznane vrednosti, je treba doplačati razliko med dejansko ceno zdravila in najvišjo priznano vrednostjo. V skupini zdravil je vedno najmanj eno zdravilo, za katero zavarovancu ni treba doplačati.

Prvotni seznam, ki ga je sestavil takratni Urad za zdravila, se stalno dopolnjuje. Najprej je vseboval 26 skupin medsebojno zamenljivih zdravil, skupaj 148 zdravil, kar je približno 12 % vseh zdravil. Leta 2014 je bilo na seznamu medsebojno zamenljivih zdravil že 114 skupin zdravil, ki vsebujejo 934 zdravil (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2014, str. 5). Na prvi seznam medsebojno zamenljivih zdravil so bila vključena tudi zdravila za znižanje vrednosti holesterola v krvi, učinkovini simvastatin in atorvastatin. Sprva se je referenčna cena določala vsakih 6 mesecev, od leta 2011 pa vsake dva meseca.

Za razvrstitev zdravil na listo medsebojno zamenljivih zdravila je odgovorna Agencija za zdravila, najvišjo priznano vrednost določi ZZZS, potrdi pa Komisija za razvrščanje zdravil na listo. Sistem deluje na primerjavi razvrščenih zdravil z enakim nelastniškim imenom oziroma enako učinkovino, ki ji ustreza več zaščitenih imen zdravil z različnimi cenami. Vsaj eno zdravilo z enakim nelastniškim imenom in primerljivim pakiranjem mora biti v mejah najvišje priznane vrednosti. Referenčna cena je izračunana na podlagi dnevnega odmerka najcenejšega zdravila v skupini, torej najnižja cena. V praksi to pomeni zamenjavo originalnega zdravila s cenejšim generičnim ali pa prilagoditev proizvajalca, da zniža ceno svojih zdravil oziroma jih prilagodi najvišji priznani vrednosti, zato so doplačila bolnikov redko potrebna.

Slovenija ima dobro razvit trg generičnih zdravil, zlasti zaradi dveh domačih proizvajalk generičnih zdravil, podjetij Krka in Lek. Podjetje Lek je sicer v lasti Novartisa in je član skupine Sandoz, ki združuje proizvajalce generičnih zdravil. V primeru podjetij Krka in Lek govorimo o generičnih zdravilih z blagovno znamko, ki se prodajajo pod zaščitenim imenom, in ne pod generičnim imenom učinkovine. Ta zdravila ne tekmujejo z originalnim samo s ceno, ampak uporabljajo podobne prijeme trženja kot originalna podjetja.

Poleg uvedbe medsebojno zamenljivih zdravil je decembra 2010 sledilo sklepanje krovnih dogovorov z inovativnimi farmacevtskimi družbami za znižanje cen na povprečno raven 6 % pod najvišjimi dovoljenimi cenami. Februarja 2012 je bila uveljavljena novela Pravilnika o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, ki je zaostri merila za določanje cen generičnih zdravil. Za originalna zdravila pa je ZZZS sklenil anekse h krovnim dogovorom, s katerimi so bile dosežene povprečno 9 % nižje cene od najvišjih dovoljenih. ZZZS sklepa dogovore tudi za vsako novo razvrščeno zdravilo.

Leta 2012 je bila v sklopu Zakona za uravnoteženje javnih financ sprejeta sprememba, ki uvaja določanje najvišjih priznanih vrednosti za terapevtske skupine zdravil. Določa jih ZZZS na podlagi terapevtske indikacije in drugih meril. Aprila 2013 je bil objavljen novi Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Ur. l. RS, št. 35/13), 1. oktobra 2013 je bila uvedena prva terapevtska skupina zdravil, za zaviralce protonske črpalke (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2015). Leta 2014 je bilo že sedem terapevtskih skupin zdravil. ZZZS določa terapevtske skupine zdravil na lastno pobudo in na podlagi mnenja strokovne komisije za razvrščanje zdravil na listo. Terapevtske skupine zdravil vsebujejo zdravila z različnimi učinkovinami, ki imajo isto terapevtsko indikacijo in druge primerljive lastnosti, a tudi različne cene. V vsaki terapevtski skupini zdravil se najprej določi nabor učinkovin, ki jih je mogoče enotno obravnavati, in njihove primerljive jakosti. Določijo se tržni deleži in po naslednji formuli minimalni tržni delež (1):

$$\text{najmanjši tržni delež} = 100 \%/ (n + 1) \quad (1)$$

N je število učinkovin v terapevtski skupini zdravil.

Na primer, v skupini s tremi učinkovinami je minimalni tržni delež 25 %. Le učinkovine, ki imajo najmanj takšen tržni delež, lahko postanejo nosilci skupin. Kot nosilno oziroma referenčno učinkovino se določi tisto z najprimernejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja. V homogenih skupinah, kot so zaviralci protonske črpalke, je to seveda najcenejša učinkovina, v heterogenih pa jo je treba izbrati na podlagi navedenih meril in njihove cene oziroma stroška zdravljenja. Vsako terapevtsko skupino zdravil je mogoče razdeliti na podkategorije primerljivih odmerkov oziroma jakosti. Lipolitiki so uvrščeni v štiri razrede glede na stopnjo znižanja holesterola LDL, pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze pa so 3 razredi glede na odmerek, ki jih lahko poimenujemo polovični, običajni in dvojni (ali maksimalni). V terapevtske skupine zdravil so lahko vključena tudi kombinirana zdravila, kot so kombinacije zaviralca angiotenzinske konvertaze in diuretika.

Terapevtska skupina zdravil se spreminja le v primeru pomembnih sprememb ali novih dejstev, kot je vključitev nove učinkovine. V terapevtske skupine zdravil so lahko vključena zdravila, ki imajo že določeno najvišjo priznano vrednost, ker so medsebojno zamenljiva, in tista brez najvišje priznane vrednosti, posamezna in kombinirana zdravila. Zato je določanje enotne najvišje priznane vrednosti za celotno terapevtsko skupino zdravil zelo kompleksno opravilo.

Če je terapevtska skupina zdravil razdeljena na razrede, kot je to v primeru statinov, se določi najvišja priznana vrednost za vsak razred. Zdravilom z dodano vrednostjo se določi za določen odstotek višja najvišja priznana vrednost. Če ima medsebojno zamenljivo zdravilo določeno najvišjo priznano vrednost v svoji skupini in je obenem vključeno tudi v terapevtsko skupino zdravil, se zanj določi nižja najvišja priznana vrednost med obema. Ob določanju najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil se upoštevajo le zdravila, ki imajo tržni delež v razredu ali skupini najmanj 0,5 %. V vsaki terapevtski skupini zdravil in v vsakem razredu je vsaj eno zdravilo brez doplačila.

Postopek določanja terapevtskih skupin zdravil je ločen od postopka določanja najvišje priznane vrednosti. Ko komisija za razvrščanje zdravil na listo določi terapevtsko skupino zdravil, jo sprejme upravni odbor ZZZS. Nove terapevtske skupine zdravil se vključujejo v sistem najvišjih priznanih vrednosti ob rednih dvomesečnih objavah najvišjih priznanih vrednosti.

Z vidika varnosti je pomembno, da zavarovana oseba ohranja svoja zdravila, dokler ima urejeno bolezen in jih dobro prenaša. Zavarovalnica predvideva, da se bo velika večina cen zdravil prilagodila najvišji priznani vrednosti, kar pomeni, da bodo doplačila redkokdaj potrebna. Farmacevt izda predpisano zdravilo, razen, če gre za medsebojno zamenljivo zdravilo, ki ga zavarovana oseba ni pripravljena doplačati. Če je zdravilo predpisano na obnovljivi recept, se ob vsaki izdaji upošteva trenutno veljavno stanje glede najvišje priznane vrednosti in doplačil, kar pomeni, da lahko bolnik vsake tri mesece dobi drugo zdravilo, odvisno od tega, katero bo najcenejše vsake dva meseca. Kadar iz zdravstvenih



razlogov enakovredno zdravljenje z drugim zdravilom iz skupine medsebojno zamenljivih zdravil oziroma terapevtske skupine zdravil ni mogoče, zdravnik na recept dopiše Ne zamenjaj! in se podpiše. Farmacevt v tem primeru izda predpisano zdravilo in zavarovani osebi morebitnega doplačila ne obračuna. Zakon nadalje določa, da se za zdravstveni razlog šteje alergija na zdravilo ali drugi neželeni učinek zdravila, ki ogroža zdravje zavarovane osebe, in se dokumentira v zdravstveni dokumentaciji zavarovane osebe. Kot zdravstveni razlog lahko šteje tudi kontraindikacija, na primer zaradi okrnjene ledvične ali jetrne funkcije.

Sistem najvišje priznane vrednosti pomeni za pacienta potencialno zamenjavo že obstoječih zdravil, zato je pomembno pacientovo razumevanje sistema. Raziskava Fakultete za farmacijo, ki je nastala v sodelovanju s Slovenskim farmacevtskim društvom leta 2014, kaže na to, da pacienti razumejo poglobljeno značilnost sistema terapevtskih skupin zdravil, in sicer, da je zdravilo treba doplačati, kadar njegova cena presega ceno referenčnega zdravila. Bistveno manj pa razumejo preostale pravice in dolžnosti pacientov v sklopu sistema. V sistemu vidijo nepotrebno breme in razlog za zmanjševanje zaupanja v slovenski zdravstveni sistem. Poseben izziv so starejši, pacienti, ki so slabše izobraženi, s slabšim zdravstvenim stanjem, nižjim neto mesečnim dohodkom, slabšim razumevanjem sistema terapevtskih skupin zdravil, s sočasno predpisanimi več zdravili. Pacienti so se na sistem najvišjih priznanih vrednosti prilagodili tako, da doplačujejo razliko z namenom, da ohranijo obstoječa zdravila.

Za prve tri terapevtske skupine, ki so bile najprej uvedene, znašajo doplačila v povprečju 6,92 EUR za trimesečno zdravljenje. Povprečni največji znesek doplačila, ki so ga pacienti pripravljani doplačati za trimesečno zdravljenje z zdravilom, pa je 10,4 EUR. S povečevanjem števila terapevtskih skupin se z doplačili lahko zelo hitro preseže pripravljenost pacientov za doplačila (Kos, 2015, str. 243).

Praksa je oblikovala svoje rešitve, saj so pogosti popusti na ravni veleprodaj za zdravila, ki so dražja od referenčnega. Ta se prenesejo do pacientov, ki tako na koncu ne doplačajo zdravila, čeprav je njegova formalna cena zavedena v Centralni bazi zdravil višja od najvišje priznane vrednosti referenčnega zdravila. S tem ponudniki zdravil ohranjajo tržni delež, obenem pa formalno ne definirajo nižje cene zdravila.

## **5 EMPIRIČNA ANALIZA UČINKOV SISTEMA MEDSEBOJNO ZAMENLJIVIH ZDRAVIL Z NAJVIŠJO PRIZNANO VREDNOSTJO NA DINAMIKO PRODAJE INOVATIVNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI NA PRIMERU STATINOV**

### **5.1 Predstavitev trga statinov v Sloveniji in uvedbe najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila**

V Sloveniji je stanje na področju čezmernih vrednosti holesterola skrb vzbujajoče. 67,6 % pregledanih ljudi ima vrednosti holesterola v krvi nad 5 mmol/l, merjeno v obdobju 2002–2010 (Fras & Jug, 2012, str. 17). Najpogosteje predpisana zdravila za zdravljenje visokih vrednosti holesterola so statini. Po Fürstu in Samaluku (2013, str. 39) so izdatki za zdravila na zeleni recept leta 2012 znašali 447 milijonov evrov. Njihova poraba, merjena v definiranih dnevni odmerkih (DDD), se je v 10 letih (2003–2012) povečevala povprečno za 4,6 % na leto.

Zdravila za preprečevanje in zdravljenje srčno-žilnih bolezni (ATC–skupina C) so s porabo 537,05 milijona definiranih dnevni odmerkov (DDD) in vrednostjo 104,42 milijona evrov leta 2012 največja skupina po porabi in vrednosti. Njihova poraba se je v obdobju 2003–2012 povečevala s povprečno letno stopnjo 6,4 %. Njihov delež porabe med vsemi zdravili na recept je 43 %, delež vrednosti pa 24 %. Poraba statinov se je v tem istem obdobju več kot potrojila. Od statinov se najpogosteje predpisujeta atorvastatin in rosuvastatin. Statine je mogoče predpisati posamezniku ob diagnosticiranju dislipidemije in če so bolniki zelo ogroženi. Statini so razvrščeni na pozitivno listo in so 70 % pokriti iz obveznega zdravstvenega zavarovanja do najvišje priznane vrednosti. Statini so omejeni na predpisovanje za sekundarno preventivo kardiovaskularnih bolezni, po možganski kapi ali srčnem infarktu, ob zvišanih vrednostih skupnega holesterola (>4,5 mmol/l) in holesterola LDL (>2,5 mmol/l) in za primarno preventivo, ko so bolniki ogroženi za srčno-žilni dogodek, v primerih zvišane celotne koronarne ogroženosti >20 % v 10 letih, če so vrednosti skupnega holesterola >5,0 mmol/l in holesterola LDL >3,0 mmol/l ter za osebe, ki imajo družinsko hiperholesterolemijo.

Na slovenskem trgu je na voljo več zdravilnih učinkovin statinov: simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Vsa so vključena v terapevtsko skupino zdravil, ki je nadgradnja sistema najvišjih priznanih vrednosti, saj terapevtske skupine zdravil združujejo različna zdravila (Tabela 9). Terapevtska skupina zdravil za statine je razdeljena v štiri skupine primerljivih odmerkov, glede na učinkovitost znižanja holesterola LDL (do 29 %, od 30 do 39 %, od 40 do 49 % in nad 50 %). Zdravila so primerljiva v smislu učinkovitosti, varnosti in farmacevtskih oblik, zato je referenčno zdravilo v vsakem razredu tisto z najnižjo ceno primerljivega odmerka. V tabeli so prikazane monokomponente in kombinacije statinov z drugimi učinkovinami, a je zaradi obsežnosti podatkov nadaljnja analiza narejena le za monokomponente.

Tabela 9: Terapevtska skupina zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov

PRIMERLJIVI ODMERKI					
(zmanjševanje koncentracije holesterola LDL)					
ATC	Učinkovina	Razred 1	Razred 2	Razred 3	Razred 4
		do 29 %	30–39 %	40–49 %	nad 50 %
C10AA01	simvastatin	10 mg	20 mg, 40 mg		
C10AA02	lovastatin	20 mg			
C10AA03	pravastatin	20 mg	40 mg		
C10AA04	fluvastatin		80 mg		
C10AA05	atorvastatin		10 mg	20 mg, 40 mg	80 mg
C10AA07	rosuvastatin		5 mg	10 mg, 15 mg	20 mg, 30 mg, 40 mg
C10AX09	ezetimib	10 mg			
C10BA02	simvastatin in ezetimib			10 mg/10 mg	20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg
C10BX03	atorvastatin in amlodipin		10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg		
C10BA04	simvastatin in fenofibrat		20 mg/145 mg, 40 mg/145 mg		

Vir: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil, 2015.

V analizi sem posebej proučila simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Prvi simvastatin na slovenskem trgu je bil originalni simvastatin podjetja Merck Sharp & Dohme (MSD) leta 1997, ki se je v Evropi imenoval Sinvacor, v Združenih državah Amerike pa Zocor. Že leta 1999 je na slovenski trg vstopila prva generična paralela Vasilip podjetja Krka. Pozneje pa še drugi generični simvastatini. Originalni atorvastatin, v Evropi imenovan Sortis, v Združenih državah Amerike Lipitor, je prišel na trg leta 2001, leta 2002 pa še generični paraleli Tulip in Atoris v lasti podjetij Lek oziroma Krka. V svetu je originalnemu atorvastatinu patentna zaščita potekla leta 2011 (Jones, 2012). V Sloveniji je Krki in Leku uspelo registrirati generični atorvastatin še pred uveljavitvijo podatkovne ekskluzivnosti, ki naj bi začela veljati leta 2000, vendar je državni zbor izglasoval moratorij za dve leti. S tem je podjetjema Krki in Lek omogočil manevrski prostor za registracijo novih generičnih zdravil brez šestletne čakalne dobe (Matos, 2002). Kot zadnji je prišel na trg originalni rosuvastatin, Crestor, podjetja AstraZeneca, leta 2004. Leta 2010 sta se pridružila še generična rosuvastatina, Coupet podjetja Lek in Sorvasta podjetja Krka. Na slovenskem trgu se uporabljajo še pravastatin, fluvastatin in najstarejši lovastatin, ki so tudi v terapevtski skupini zdravil, vendar predstavljajo manjši tržni delež predpisanih statinov.

Leta 2003 je bil uveden sistem medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo za statine, leta 2014 pa nadgradnja sistema, tako imenovana terapevtska skupina zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov.

## 5.2 Metoda in podatki

Trg zdravil za prikazovanje podatkov o porabi zdravil uporablja od leta 1998 anatomsko-terapevtsko-kemično klasifikacijo, imenovano ATC (angl. *Anatomic Therapeutic Chemical classification*). Ta je mednarodni, univerzalni klasifikacijski sistem za zdravila in služi kot orodje v raziskavah o porabi zdravil, pri čemer je poglobitni namen tovrstnih raziskav izboljšanje kakovosti uporabe zdravil. Po klasifikaciji ATC so zdravila razdeljena v različne skupine glede na organ ali sistem, na katerega učinkujejo, in tudi po kemičnih, farmakoloških ali terapevtskih lastnostih. Eno zdravilo ima vedno samo eno ATC-oznako, sestavlja jo pet ravni. Prva je anatomska skupina, druga raven je glavna terapevtska skupina ali glavna farmakološka skupina, tretja je terapevtska oziroma terapevtsko-farmakološka podskupina, četrta raven terapevtsko-farmakološko-kemična podskupina, na peti ravni je navedena učinkovina, ki jo označuje dvomestno število. Oznako ATC vsakega zdravila sestavlja sedem številsko-črkovnih znakov. Za skupino statinov je klasifikacija ATC naslednja: C je anatomska skupina za zdravila za bolezni srca in ožilja, C10 je terapevtska skupina za zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, C10A so zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila, C10AA so zaviralci reduktaze HMG CoA, sledijo posamezne kemične učinkovine, vsaka s svojo številko (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2015).

Analiza učinkov sistema referenčnih cen, tako imenovanega sistema najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil, je narejena za statine, po klasifikaciji ATC zaviralce reduktaze HMG CoA, s poudarkom na treh učinkovinah: simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Vse tri učinkovine so na listi medsebojno zamenljivih zdravil, simvastatin in atorvastatin že od prve uvedbe leta 2003, rosuvastatin od leta 2010. Originalni simvastatin (zaščiteno ime Sinvacor) in originalni atorvastatin (zaščiteno ime Sortis) ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil nista znižala cene na raven najvišje priznane vrednosti, originalni rosuvastatin (Crestor) pa je takoj znižal ceno zdravila na raven najvišje priznane vrednosti. Že pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil sta JAZMP in ZZZS povabila originatorska podjetja k temu, da znižajo ceno na raven najvišje priznane vrednosti, tako da je veliko podjetij znižalo ceno in je lista medsebojno zamenljivih zdravil dejansko vsebovala cene zdravil na ravni najvišje priznane vrednosti. Januarja 2014 je bila terapevtska skupina zdravil uvedena tudi za statine, kar je privedlo do doplačil v vseh podskupinah statinov.

Podatki za analizo so iz informacijskega sistema IMS Health, ki je informacijski sistem o prometu z zdravili. Storitve IMS Health uporabljajo podjetja za načrtovanje strategij in prodaje svojih zdravil in za merjenje učinkovitosti farmacevtskega trženja svojih izdelkov,

kar razberejo iz prodaje in tržnega deleža v primerjavi s konkurenčnimi produkti. Podatke o prodaji v evrih, številu prodanih škatel zdravil, številu dni zdravljenja je mogoče iz sistema pridobiti za celotno Slovenijo, posamezne regije, na ravni zunajbolnišničnih in bolnišničnih lekarn, za posamezna zdravila, odmerke in pakiranja.

Obdobje opazovanja je bilo od januarja 2000 do septembra 2015, s čimer sem zajela obdobje pred uvedbo generičnega in terapevtskega sistema referenčnih cen, med njo in po njej. MAT (moving annual total) predstavlja skupno vrednost spremenljivke, kot je na primer vrednost prodaje za produkt v času predhodnih 12 mesecev. Je premikajoči letni seštevek vrednosti, ki se spremeni z vsakim koncem meseca, saj se k skupni vrednosti doda vrednost za novi dodani mesec, vrednost prvega meseca celotne prejšnje periode pa je odvezeta. Analiza zajema šest obdobj:

1. obdobje pred prvo uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil od januarja 2000 do oktobra 2003,
2. obdobje ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil novembra 2003; spremljala sem obdobje 12 mesecev prej (MAT, oktober 2003, kar pomeni obdobje od novembra 2002 do oktobra 2003) in obdobje 12 mesecev po uvedbi (MAT, oktober 2004, kar pomeni obdobje od novembra 2003 do oktobra 2004),
3. vmesno obdobje do uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin do decembra 2010, ko sem spremljala obdobje MAT, oktober 2005, do MAT, oktober 2010,
4. obdobje ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin decembra 2010; spremljala sem obdobje 12 mesecev po uvedbi (MAT, november 2011),
5. uvedba terapevtske skupine zdravil januarja 2014; spremljala sem obdobje 12 mesecev prej (MAT, december 2013) in obdobje 12 mesecev po uvedbi (MAT, december 2014),
6. celotno obdobje od januarja 2000 do septembra 2015.

Podala sem izračune za število prodanih škatel statinov, skupno vrednost prodaje statinov in prodajo v dnevih zdravljenja (angl. *days of therapy* – DOT). DOT dejansko pomeni število tablet, saj se statini jemljejo enkrat na dan, vsak dan eno tableto. Tržne deleže sem podala za posamezne blagovne znamke na ravni učinkovin, za originatorje in generike. V skupini C10A sem se osredotočila na tri učinkovine, simvastatin (A01), atorvastatin (A05) in rosuvastatin (A06). Vsi podatki so pridobljeni iz informacijskega sistema IMS Health. Tabele so lastno delo na podlagi podatkov tega informacijskega sistema iz leta 2015 (IMS Health Slovenija, 2015).

### **5.2.1 Obdobje pred uvedbo prve liste medsebojno zamenljivih zdravil**

Najprej sem analizirala prodajo statinov v obdobju od leta 2000 do konca oktobra 2003, mesec dni pred uvedbo sistema medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo. V Tabeli 10 so prikazani statini, ki so bili na trgu v tem obdobju. V tem

obdobju so bila vsa generična zdravila znamke slovenskih proizvajalcev, podjetij Krka in Lek. Sinvacor, 20 mg, je bil leta 2000 najpogosteje predpisano zdravilo na slovenskem trgu, na trgu je bil še lovastatin (Artein), ki je staro zdravilo, in pa generično zdravilo Vasilip, vendar le v odmerku 10 mg, ki je prišel na trg leta 1999, 20- in 40-miligramska sta bila uvedena šele leta 2002.

*Tabela 10: Prikaz statinov z zaščitenim imenom na slovenskem trgu leta 2003*

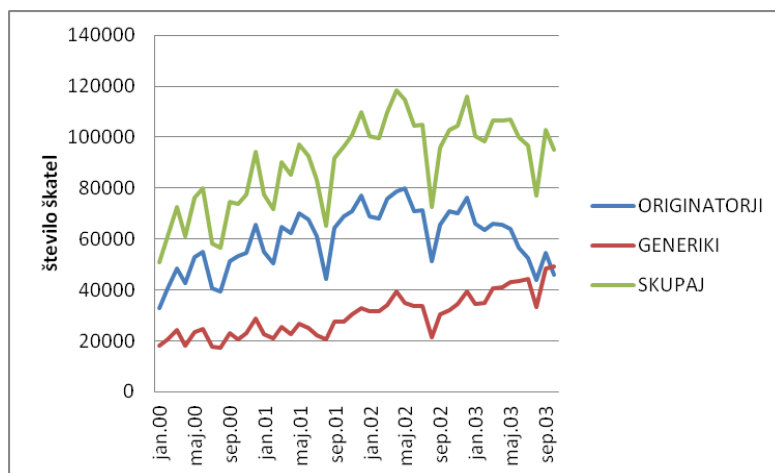
<b>Originalno ali generično zdravilo</b>	<b>Zaščiteno ime zdravila</b>	<b>Datum uvedbe na trg</b>	<b>Učinkovina</b>	<b>Proizvajalec</b>
Originator	LESCOL	1995	fluvastatin	Novartis
	SINVACOR	1997	simvastatin	MSD
	LIPOBAY	1998	cerivastatin	Bayer
	SORTIS	2001	atorvastatin	Pfizer
Generik	HOLETAR	1996	lovastatin	Krka
	ARTEIN	1999	lovastatin	Lek
	VASILIP	1999	simvastatin	Krka
	ATORIS	2002	atorvastatin	Krka
	TULIP	2002	atorvastatin	Lek

*Vir: IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.*

Vidimo, da se je na celotnem trgu statinov od januarja 2000 do oktobra 2003 število prodanih škatel skupno povečevalo, predvsem zaradi prodaje generičnih zdravil (Slika 1). Januarja 2000 je bilo število prodanih škatel 50.951, 94.874 pa oktobra 2003. V enoletnem obdobju od novembra 2002 do oktobra 2003 (MAT, oktober 2003) je imel največji tržni delež v številu prodanih škatel originalni simvastatin, Sinvacor, 44 %, sledil je generični simvastatin, Vasilip, z 22 %, na tretjem mestu sta bila generična atorvastatina, Atoris in Tulip, skupaj 12 %, sledil je originalni atorvastatin, Sortis, z 10 %.

Povečevanje števila prodanih škatel od novembra 2002 do oktobra 2003 (MAT, oktober 2003) se je začelo ustavljati (-2 %) v primerjavi s predhodnim enoletnim obdobjem (MAT, oktober 2002), ko je bila rast 21 %. Originatorji so upadali z -15 % (MAT, oktober 2003). Skupina izdelkov, ki vsebuje simvastatin, je po številu prodanih škatel upadala z -14 % (MAT, oktober 2003), zlasti originalni Sinvacor (-19 %), ki je leto dni prej rasel 16 %. Generiki so rastle leto dni pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil s 26 %, zlasti generična atorvastatina, s 1316 %. Ta visoka stopnja rasti generičnih atorvastatinov je bila posledica uvedbe generičnih paralel šele leta 2002 in je zato nizka začetna vrednost prinesla velik odstotek rasti.

Slika 1: Število prodanih škatel statinov od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v kosih)



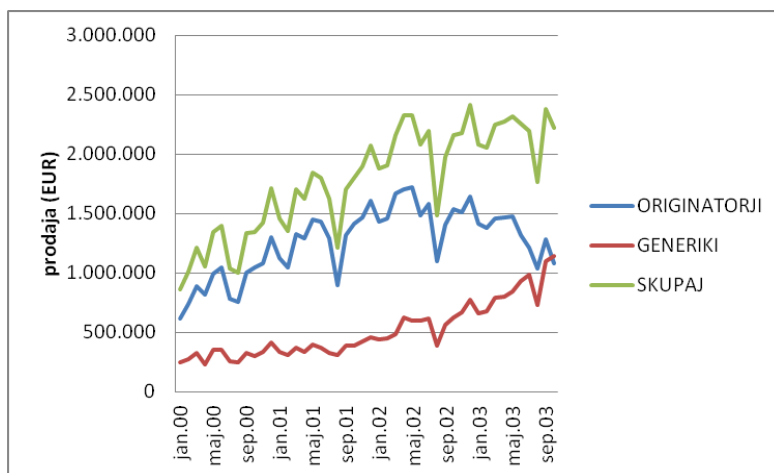
Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Tržni delež originatorjev za število prodanih škatel je bil dve leti pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil 69 % (MAT, oktober 2002), leto dni prej 60 % (MAT, oktober 2003), tržni delež generikov pa je bil 31 % in 40 %. Tržni delež generičnih produktov se je sčasoma približeval tržnemu deležu originatorjev. Oktobra 2003 sta bila tržna deleža generikov in originatorjev skoraj izenačena, originatorji so imeli 48 % tržni delež, generiki pa 52 %. Januarja 2000 je bilo razmerje med originatorji in generiki 65 % in 35 %.

Celotna vrednost prodaje statinov v evrih je januarja 2000 znašala 864.152 EUR, oktobra 2003 pa 2.223.551 EUR (Slika 2). V tem obdobju se je prodaja originatorjev in generikov ves čas povečevala. Letna rast prodaje je bila dve leti pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil 27 % (MAT, oktober 2002), leto dni pred uvedbo pa 8 % (MAT, oktober 2003). Rast so na začetku poganjali originatorji in generiki, v letu pred uvedbo liste zamenljivih zdravil pa generiki. Vrednost prodaje je močneje upadla v poletnih mesecih zaradi sezone dopustov in manjšega števila izdanih receptov.

Za vrednost prodaje je tržni delež originatorjev upadal, generikov pa rasel, saj je bil tržni delež originatorjev dve leti pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil 74 % (MAT, oktober 2002), generikov pa 26 %, od novembra 2002 do oktobra 2003 pa so imeli originatorji 62 %, generiki pa 38 %. Največ sta pridobila generična atorvastatina, ki sta skočila s 6 % na 47 % v skupini izdelkov, ki vsebujejo atorvastatin, in sicer v tem istem obdobju.

Slika 2: Vrednost prodaje za celoten trg statinov od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v EUR)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

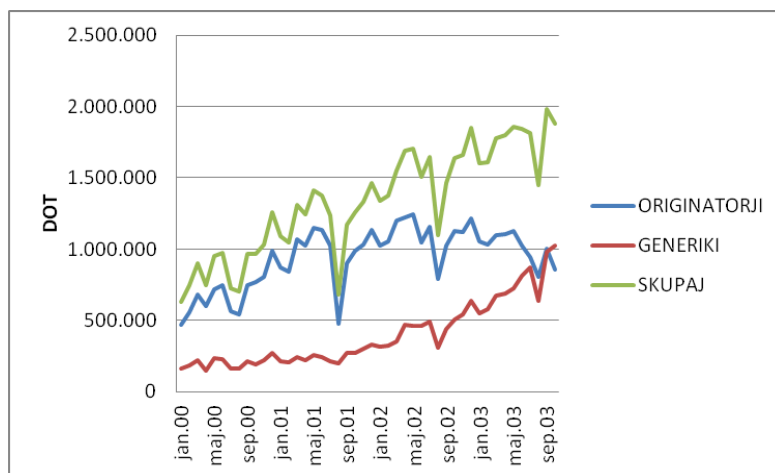
Prodajo v DOT, dnevih zdravljenja, pri čemer je enota dan terapije, sem uporabila, ker je to primerna opazovalna enota za statine, saj se vsi jemljejo enkrat na dan v obliki tablet, vsak dan, in s tem dobimo porabo v tabletah. Število škatel ni natančna meritev, saj so lahko te različno pakirane za 28, 30 ali 90 dni, kar pomeni, da ena škatla, ki vsebuje 90 tablet, dejansko ustreza trem škatlam po 30 tablet. Z upoštevanjem dni zdravljenja (DOT) se ta napaka odpravi. To je zlasti pomembno, če se določeno zdravilo prodaja predvsem v velikem pakiranju, saj bi tržni delež v številu škatel ne kazal dejanskega števila prodanih tablet.

Pri dnevih zdravljenja (DOT) je podobno kot pri številu prodanih škatel, saj narašča skupno število prodanih enot, predvsem zaradi generičnih zdravil (Slika 3). Rast celotnega trga statinov je bila dve leti pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil 26 % (MAT, oktober 2002), eno leto pred uvedbo pa 19 % (MAT, oktober 2003). Tu se pokaže razlika z rastjo v številu prodanih škatel, ki je za isti obdobji 21 % in -2 %. Razlika nastane predvsem zaradi velikih pakiranj za generični simvastatin Vasilip, ki so prišla na trg leta 2003 in ustvarjala višjo rast merjeno z DOT, v številu škatel pa je prodaja že upadala.

Merjeno z DOT je bil tržni delež originatorjev dve leti pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil 73 % (MAT, oktober 2002), eno leto prej 59 % (MAT, oktober 2003), tržni delež generikov pa je bil 27 % in 41 %. Tržni delež generičnega simvastatina, Vasilip, se je povečal z 20 na 24 % na celotnem trgu statinov, zaradi novega pakiranja po 84 tablet. Prav tako se je povečal tržni delež generičnih atorvastatinov z 0 % na 8 %.



Slika 3: Prodaja v dnevih zdravljenja (DOT) od januarja 2000 do oktobra 2003, po mesecih (v številu tablet)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

### 5.2.2 Obdobje uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil novembra 2003

Pri proučitvi uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil in njenih učinkov sem primerjala dogajanje 12 mesecev pred uvedbo, od novembra 2002 do oktobra 2003 (MAT, oktober 2003), in čez leto dni, od novembra 2003 do oktobra 2004 (MAT, oktober 2004). Najprej sem analizirala število prodanih škatel za celoten trg statinov (Slika 4). V številu prodanih škatel se je upadanje trga statinov začelo že pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil in se nadaljevalo tudi celo leto po uvedbi. Leto dni pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil je trg upadal z  $-2\%$  (MAT, oktober 2003), čez leto dni je bil upad  $-20\%$  (MAT, oktober 2004), čez dve leti se je upadanje umirilo na  $-2\%$  (MAT, oktober 2005).

Skupno število prodanih škatel je upadalo zaradi originatorjev, število prodanih škatel generičnih zdravil pa se je celo povečalo. V obdobju MAT, oktober 2003, je bil upad originatorjev  $-15\%$ , v MAT, oktober 2004, pa  $-60\%$ . Generiki so v istem obdobju rastle  $26\%$  in  $40\%$ . Največji upad originatorjev je bil novembra 2003, takoj ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil. Tržni delež originatorjev je novembra 2003 strmo upadel, na  $27\%$ , novembra 2002 je bil  $67\%$ .

Slika 4: Število prodanih škatel statinov od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v kosih)

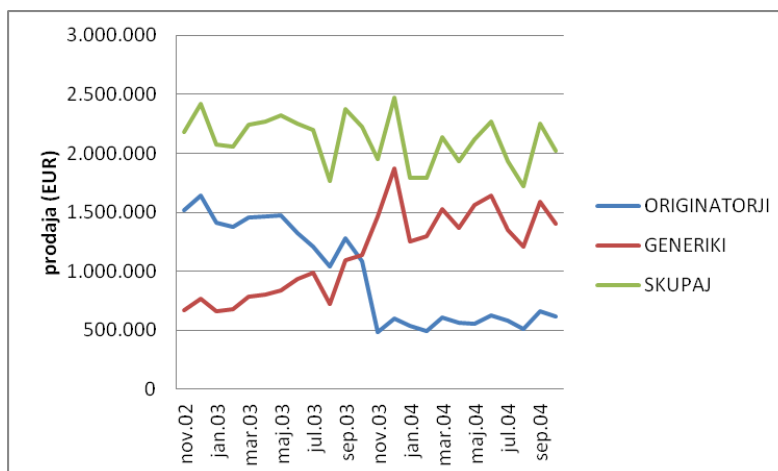


Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Vrednostno je trg leto dni pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil rasel 8 % zlasti zaradi generikov, katerih vrednost prodaje se je zviševala 61 % (MAT, oktober 2003). Vrednost prodaje originatorjev je upadala z –10 %. V letu po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, oktober 2004) je vrednost prodaje originatorjev upadala z –58 %, vrednost prodaje generikov je rasla s 74 %, skupna vrednost trga je upadala z –8 %.

Največji preskok je bil novembra 2003, ko je strmo upadla vrednost prodaje originatorjev, ki niso prilagodili cene na najvišjo priznano vrednost (Slika 5). Tržni delež originatorjev je upadel z 49 na 25 %, z oktobra 2003 na november 2003. Vrednost prodaje na trgu je znašala leto dni pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil 26,4 milijona EUR (MAT, oktober 2003), čez leto dni pa 24,4 milijona EUR (MAT, oktober 2004).

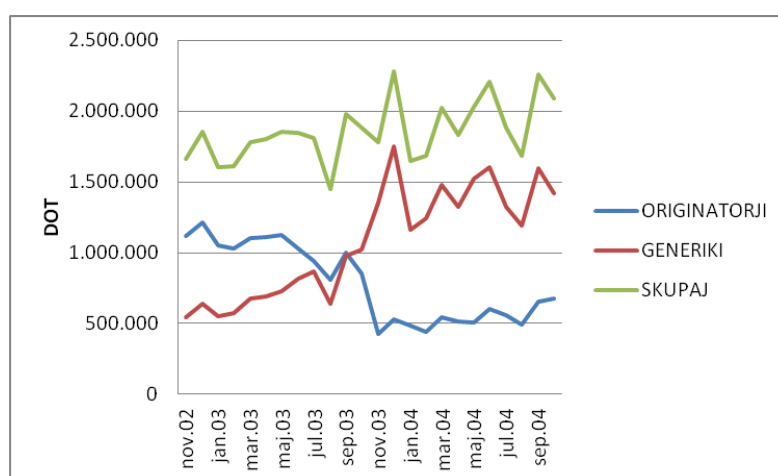
Slika 5: Vrednost prodaje za celoten trg statinov od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v EUR)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Merjeno z DOT je bilo gibanje prodaje podobno kot pri številu prodanih škatel, novembra 2003 se je prodaja generikov povečala, originatorjev pa upadla (Slika 6). Trg statinov je rasel 19 % v letu pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, oktober 2003), čez leto dni pa 11 % (MAT, oktober 2004), v nasprotju s skupnim številom prodanih škatel, ko je upadel za -2 % in -20 %. Razlog je v večjem številu velikih pakiranj tablet. Prodaja generikov se je v letu po novembru 2003 povečala za 94 % (MAT, oktober 2004), prodaja originatorja pa je upadla za -48 %.

Slika 6: Prodaja v dnevih zdravljenja (DOT) od novembra 2002 do oktobra 2004, po mesecih (v številu tablet)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Simvastatin in atorvastatin sta bila novembra 2003 prva razvrščena na listo medsebojno zamenljivih zdravil. Skupina izdelkov, ki vsebujejo simvastatin, je posledično strmo upadala v številu prodanih škatel, predvsem zaradi upada originatorja (Sinvacor). Simvastatin je upadal že pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil, za -14 % (MAT, oktober 2003), čez leto dni še bolj, za -37 % (MAT, oktober 2004). Število prodanih škatel Sinvacorja se je zmanjšalo za -19 % že pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, oktober 2003), po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil celo za -69 % (MAT, oktober 2004). Generični simvastatin Vasilip, podjetja Krka, je začel ponovno rasti v obdobju 12 mesecev po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil (29 %), leto dni prej je imel -1 % upad. Tržni delež zdravila Sinvacor je upadel z oktobra na november 2003, s 56 na 30 %, tržni delež generičnega simvastatina pa se je dvignil s 44 na 70 % v skupini izdelkov, ki vsebujejo simvastatin. Simvastatin je bil v tem obdobju najbolj predpisovana skupina zdravil, za MAT oktober 2003 je bil tržni delež 66 %, čez leto dni pa 53 % znotraj celotnega trga statinov.

Rast atorvastatina v številu škatel v obdobju 12 mesecev pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil je bila 104 % (MAT, oktober 2003), ker sta zrasla novouvedena generična atorvastatina podjetij Krka in Lek – Atoris in Tulip. Po uvedbi medsebojno zamenljivih zdravil je bila rast 20 % (MAT oktober 2004). Prodaja originalnega atorvastatina Sortis se je povečala le 5 % (MAT, oktober 2003), po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil pa je upadel za -64 % (MAT, oktober 2004). Zdravilo Sortis je imelo zgolj 10 % tržni delež v letu pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil, v letu po uvedbi pa 5 % na celotnem trgu statinov. Novembra 2003 je predstavljal zgolj 13 % v skupini izdelkov, ki vsebujejo atorvastatin, 87 % sta imela generična atorvastatina.

K nižani vrednosti prodaje v evrih je pripomogla nižana vrednost prodaje za simvastatin, ki je bila -20 %, zlasti zaradi zmanjšane vrednosti prodaje Sinvacorja za -65 % (MAT, oktober 2004). Vrednost prodaje atorvastatina je zrasla za 26 % v letu po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil zaradi rasti generičnih atorvastatinov (126 %), originalni Sortis pa je upadel za -62 %.

Tržni delež generičnega atorvastatina v skupini izdelkov, ki vsebujejo atorvastatin, je bil 30 % novembra 2002 za vrednost prodaje, novembra 2003 pa je zrasel na 85 %. Originalni atorvastatin (Sortis) je izgubljal tržni delež že pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil, a ker je rasel tržni delež generikov, je tržni delež celotnega atorvastatina na trgu statinov zrasel s 23 % v letu pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, oktober 2003) na 32 % (MAT, oktober 2004).

Tržni delež generičnega simvastatina v skupini izdelkov, ki vsebujejo simvastatin, je bil 28 % novembra 2002, novembra 2003 pa 74 %. Tržni delež celotnega simvastatina znotraj

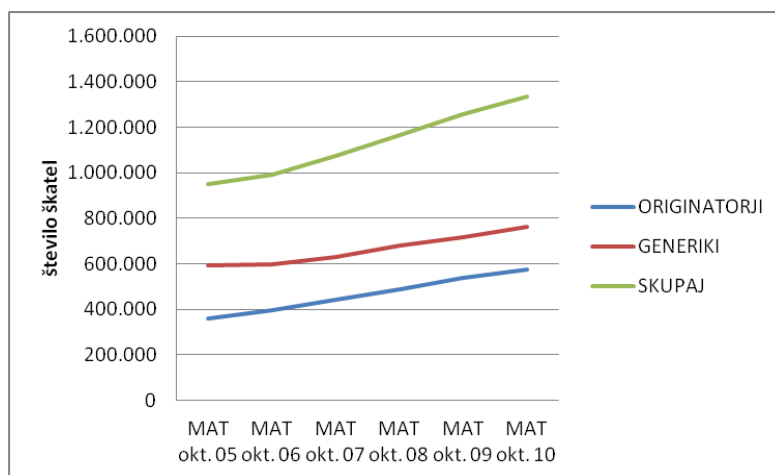
trga statinov je upadel z 69 % (MAT, oktober 2003) na 60 % (MAT, oktober 2004) zaradi upadanja vrednosti prodaje originalnega simvastatina.

### 5.2.3 Obdobje od 2004 do novembra 2010, pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin

Rosuvastatin je vstopil na trg kot novejša in učinkovitejša učinkovina v primerjavi z atorvastatinom in simvastatinom leta 2004. Vstopil je na že razviti trg statinov, na katerem so bolniki prejeli originalne in generične simvastatine in atorvastatine, poleg preostalih učinkovin, kot sta fluvastatin in lovastatin. Rosuvastatin je najbolj predpisovani statin, zato je pomembno proučiti vpliv učinkov ekonomskih politik na obnašanje rosuvastatina na trgu od prihoda na trg do zdaj.

Vidimo, da se je od prve uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil do vključitve rosuvastatina nanjo decembra 2010 število prodanih škatel povečevalo pri originatorjih in generikih (Slika 7). Od originatorjev se je povečevalo število rosuvastatina, z zaščiteno imenom Crestor, od generikov pa generična atorvastatina. Skupina simvastatin je v številu prodanih škatel upadala.

Slika 7: Število prodanih škatel statinov od leta 2004 do 2010 za MAT, oktober 2005, do MAT, oktober 2010 (v kosih)

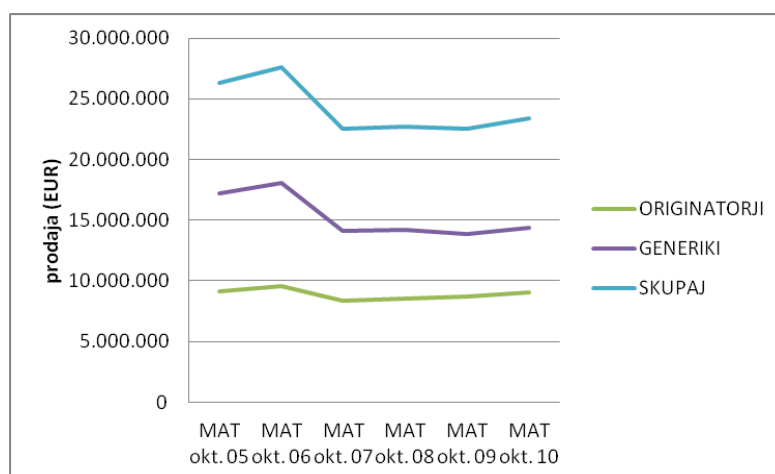


Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Trg je v obdobju od novembra 2009 do oktobra 2010 (MAT, oktober 2010) rasel 7 % zlasti zaradi atorvastatina, ki je rasel 13 %, in rosuvastatina, ki je rasel 21 %, simvastatin je upadal -6 %. Tržna deleža rosuvastatina in atorvastatina sta v tem obdobju naraščala, oktobra 2010 je bil tržni delež rosuvastatina 24 %. Prehitel je simvastatin s tržnim deležem 22 %. Atorvastatin je imel največji tržni delež, 37 %.

Skupna vrednost prodaje v evrih je bila od oktobra 2004 do oktobra 2010 stabilna, za vse statine, originatorje in generike. Leta 2007 se je znižala najvišja priznana vrednost za simvastatin in atorvastatin, zato se je rast vrednostno zmanjšala, kar se vidi na Sliki 8. Rasla sta tržna deleža rosuvastatina in atorvastatin, simvastatin je upadal. Oktobra 2010 je imel rosuvastatin 30 % tržni delež na trgu statinov, v skupini izdelkov, ki vsebujejo rosuvastatin, je imel generični rosuvastatin 18 %, medtem ko je prišel na trg šele v drugem četrtletju leta 2010. Atorvastatin je imel 51 % tržni delež. V skupini izdelkov, ki vsebujejo atorvastatin, so imeli generiki 92 % tržni delež. Simvastatin je imel le 12 % tržni delež, v prvem četrtletju leta 2004 je imel še 62 % tržni delež.

*Slika 8: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od leta 2004 do 2010 za MAT, oktober 2005, do MAT, oktober 2010 (v EUR)*



*Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.*

Merjeno z DOT je trg rasel 13 % v letu pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin, predvsem zaradi rosuvastatina, ki je rasel za 29 %, in atorvastatina, ki je rasel za 21 % (MAT, oktober 2010). Rasel je tudi imel tudi originalni Sortis (3 %), ki je prilagodil ceno na najvišjo priznano vrednost, vendar je bil njegov tržni delež le 4 % od vseh tablet.

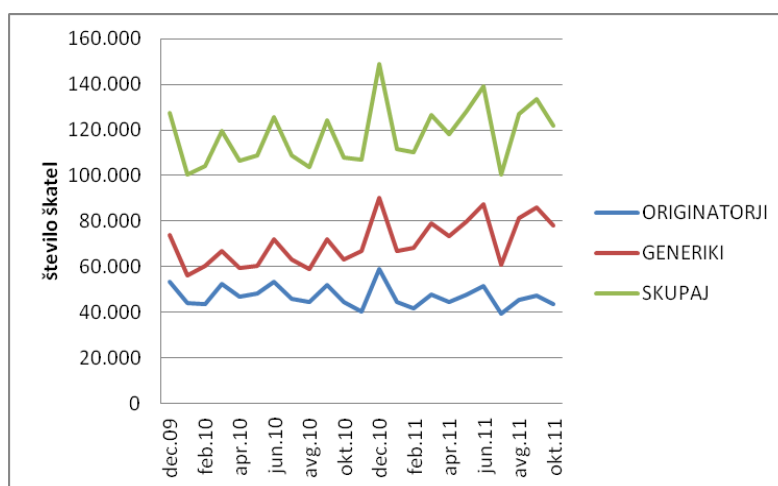
#### **5.2.4 Uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin**

Sledilo je obdobje uvrstitve rosuvastatina na listo medsebojno zamenljivih zdravil decembra 2010. Originalni rosuvastatin Crestor je takoj sledil znižanju cene na najvišjo priznano vrednost. Na trgu ni bilo zaznati večjih nihanj, ne pri generikih ne pri originatorjih (Slika 9). Rast trga je bila v tem obdobju podobna kot prej pri številu prodanih škatel. V 12 mesecih po uvrstitvi rosuvastatina na listo medsebojno zamenljivih zdravil, od decembra 2010 do novembra 2011, je trg rasel 10 %. Upada števila prodanih

škatel za skupino izdelkov, ki vsebujejo rosuvastatin, ni bilo, saj se je prodaja povečevala 64 % v letu po uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, november 2011) v primerjavi s predhodnim obdobjem, ko je bila rast 21 %. V istem obdobju se je rast atorvastatina ustavila (-1 %), simvastatin pa je upadel za 5 % (MAT, november 2011).

Na Sliki 9 je razvidno nihanje po mesecih v številu prodanih škatel, ki se pojavlja za vse skupine izdelkov. Gre za običajna nihanja, ki so odvisna od naročil lekarn, saj so naročanja zdravil manjša v poletnih mesecih med letnimi dopusti, večja pa v preostalih mesecih in konec leta, ko si lekarne naredijo nekaj zalog.

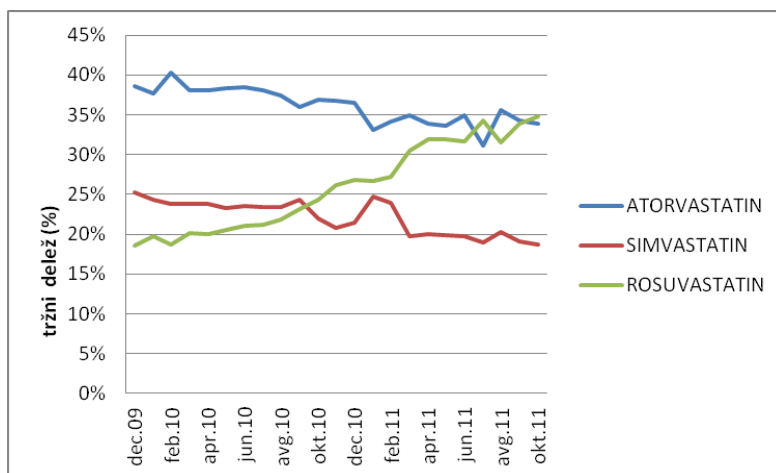
Slika 9: Število prodanih škatel statinov od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v kosih)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Za število prodanih škatel je tržni delež atorvastatina upadel z 39 % decembra 2009 na 32 % v novembru 2011. Tržni delež simvastatina je v tem istem obdobju upadel s 25 na 17 %. Ne glede na uvrstitev rosuvastatina na listo medsebojno zamenljivih zdravil je tržni delež rosuvastatina rasel, zlasti s prihodom novih generičnih paralel rosuvastatina, z 19 na 38 % (Slika 10). Generična paralela rosuvastatina Coupet podjetja Lek je prišla na trg junija 2010, druga paralela rosuvastatina Sorvasta podjetja Krka pa novembra 2010. Maja 2011 sta imela Coupet in Sorvasta 44 % tržni delež v skupini izdelkov, ki vsebujejo rosuvastatin. Originalni rosuvastatin Crestor je rasel 3 % v 12 mesecih po uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil (MAT, november 2011), prej je rasel 13 %. V obdobju enega leta je izgubil 36 odstotnih točk, z 90 % (MAT, november 2010) na 54 % (MAT, november 2011).

Slika 10: Tržni deleži za atorvastatin, rosuvastatin in simvastatin za število prodanih škatel od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v %)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

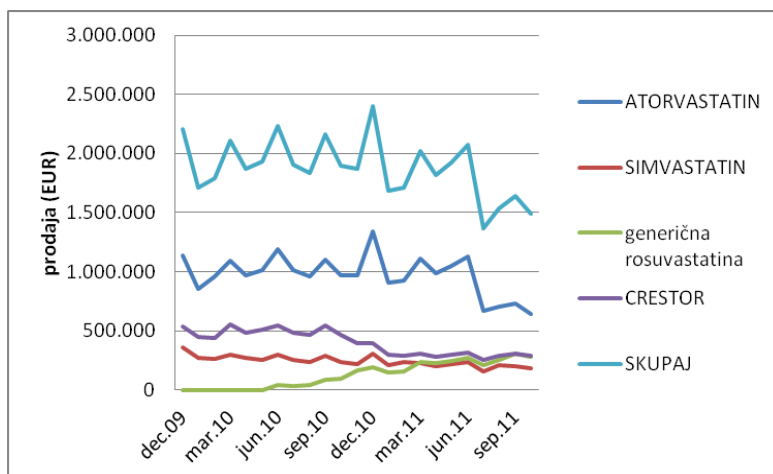
Vrednost trga je upadla zaradi znižanja cen zdravil, upadla je vrednost prodaje za vse skupine izdelkov, razen za generični rosuvastatin, ki je zrastle (Slika 11). Upad vrednosti trga je bil -10 % v 12 mesecih po uvedbi skupine medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin (MAT, november 2011), skupina izdelkov, ki vsebuje rosuvastatin, je rastle 2 %.

Vrednost prodaje Crestorja je upadla za 39 %, kar je sorazmerno z znižanjem cene, vrednost prodaje generičnega rosuvastatin pa je rastle za 517 %. Tako visoka stopnja rasti je bila posledica uvedbe generičnih paralel šele sredi in konec leta 2010, zato je bila začetna vrednost zelo nizka in stopnja rasti visoka.

Tržni delež zdravila Crestor v skupini izdelkov, ki vsebuje rosuvastatin, se je v 12 mesecih po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil zmanjšal s 93 na 56 %, tržni delež celotnega rosuvastatina pa se je povečal s 27 na 30 % na trgu statinov. Atorvastatin je upadel 12 %, simvastatin pa 21 % (MAT, november 2011)



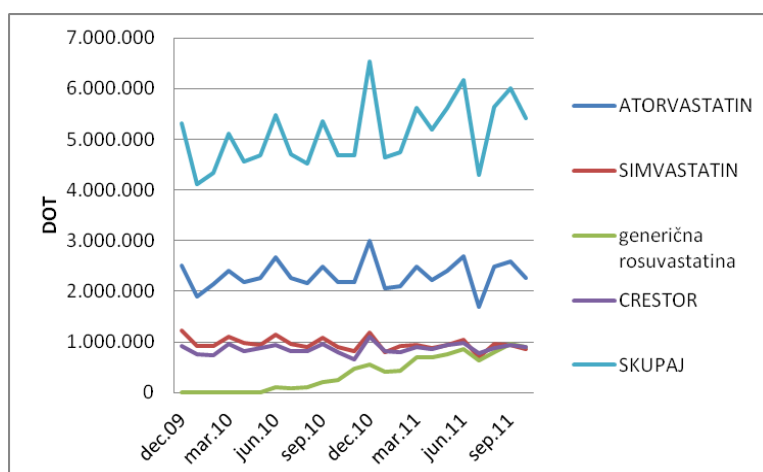
Slika 11: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v EUR)



Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Merjeno z DOT so po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil rasli trg in izdelki, ki vsebujejo atorvastatin in rosuvastatin, simvastatin pa je upadel (Slika 12). Trg je rasel 13 %, rosuvastatin 73 %, zlasti zaradi rasti generikov, atorvastatin 3 % (MAT, november 2011). Tržni delež za rosuvastatin, merjeno z DOT, se je povečal z 20 % (MAT, november 2010) na 30 % (MAT, november 2011), generična rosuvastatina pa sta zrasla z 11 % na 45 % tržnega deleža rosuvastatina.

Slika 12: Prodaja statinov v dnevni zdraviljeni (DOT) od decembra 2009 do novembra 2011, po mesecih (v številu tablet)



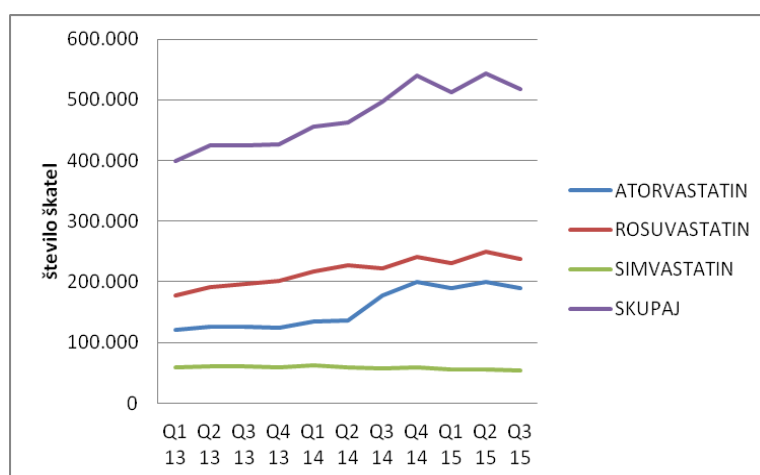
Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

## 5.2.5 Uvedba terapevtske skupine zdravil za lipolitike

Terapevtska skupina zdravil je bila uvedena januarja 2014. Analizirala sem obdobje od januarja 2013 do septembra 2015, ko so bili na voljo zadnji podatki. S tem sem zajela enoletno obdobje pred uvedbo terapevtske skupine zdravil in obdobje po uvedbi terapevtske skupine zdravil do zadnjih dostopnih podatkov. V tem obdobju je bilo na slovenskem trgu že več kot 20 različnih produktov, na trg so vstopili generiki tujih generičnih podjetij, kot sta Actavis in Teva.

Trg statinov je od januarja 2013 do septembra 2015 rasel v številu prodanih škatel (Slika 13). Leta 2013 je rasel 6 %, v enoletnem obdobju po uvedbi terapevtske skupine zdravil je rasel 17 %. Letna rast rosuvastatina po uvedbi terapevtske skupine zdravil je bila 18 % (MAT, december 2014), predvsem zaradi generičnih paralel, saj je število prodanih škatel originalnega rosuvastatina upadlo za 24 % zaradi doplačil, ki jih je imel pri vseh predpisanih odmerkih zdravila. Atorvastatin je v tem istem obdobju zrasel za 30 %, v obdobju pred uvedbo terapevtskih skupin zdravil rasti skoraj ni bilo. Simvastatin je stagniral. Tržni delež rosuvastatina je bil 46 % v letu pred uvedbo terapevtske skupine zdravil (MAT, december 2013) in po njej (MAT, december 2014). V skupini izdelkov, ki vsebujejo rosuvastatin, sta pridobila generična rosuvastatina, ki sta povečala tržni delež s 65 na 77 %. Atorvastatin je zrasel s 30 % (MAT, december 2013) na 33 % (MAT, december 2014).

Slika 13: Število prodanih škatel statinov od januarja 2013 do septembra 2015, po četrtletjih (po kosih)

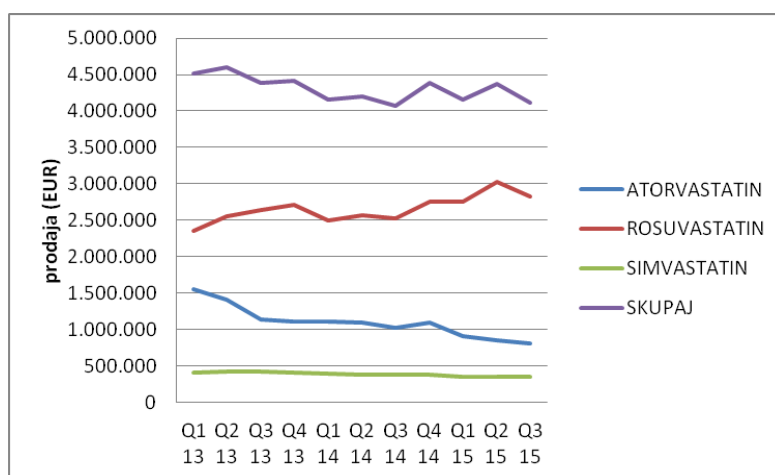


Legenda: Q1 – od januarja do marca, Q2 – od aprila do junija, Q3 – od julija do septembra, Q4 – od oktobra do decembra

Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

Vrednostno je trg upadel. Leta 2013 je bil vreden 17,9 milijona EUR, čez leto dni milijon manj, s tem da se je število škatel zdravila povečalo z 1.675.796 na 1.955.990. Vrednost prodaje statinov se je že prej zniževala, v obdobju po uvedbi terapevtskih skupin zdravil se je upad nadaljeval z -6 % na leto. Upad je bil predvsem posledica upada vrednosti prodaje atorvastatina (-17 %), medtem ko je rosuvastatin ohranjal stabilno prodajo in je rasel 1 %. Stabilnost prodaje je omogočala rast prodaje generičnega rosuvastatina (30 %), medtem ko je prodaja originalnega Crestorja upadla za 57 % in je imel v skupini le še 14 %, na celotnem trgu statinov pa 9 % (MAT, december 2014). Vsi generiki skupaj so imeli po uvedbi terapevtskih skupin zdravil vrednostno gledano že 85 % tržni delež na celotnem trgu statinov. Dominiral je rosuvastatin z 62 % tržnim deležem.

Slika 14: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od januarja 2013 do septembra 2015, po četrletjih (v EUR)



Legenda: Q1 – od januarja do marca, Q2 – od aprila do junija, Q3 – od julija do septembra, Q4 – od oktobra do decembra

Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

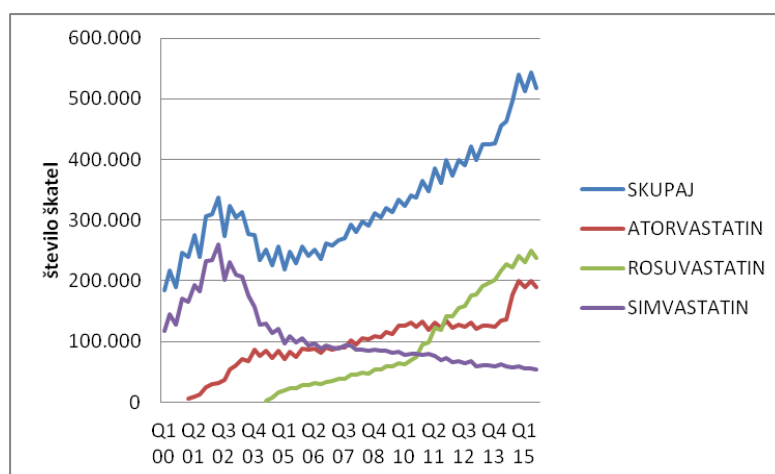
Merjeno z DOT je trg po uvedbi terapevtskih skupin zdravil zrastel za 10 % (MAT, december 2014), predvsem zaradi rosuvastatina, ki je rasel 23 %, atorvastatin je rasel 2 %. Rosuvastatin je bil vodilni statin in je imel 50 % tržni delež na trgu, v skupini, ki vsebuje rosuvastatin, je imel originator 21 % delež. Atorvastatin je imel skupno 30 % tržni delež, originalni atorvastatin je imel 7 % v svoji skupini. Simvastatin je imel 11 % tržni delež, v skupini je imel originator 27 % delež.

## 5.2.6 Pregled čez celotno obdobje od januarja 2000 do 2015

V celotnem obdobju od januarja 2000 do septembra 2015 vidimo, da je trg v številu prodanih škatel rasel. Rast trga je bila 180 %, če gledamo tretje četrletje leta 2015 v

primerjavi s prvim četrletjem leta 2000 (Slika 15). Prikaz je narejen po četrletjih od prvega četrletja 2000 do tretjega četrletja 2015. Na začetku je bil najbolj predpisovan simvastatin, ki je s prihodom naslednje generacije statinov, kot sta atorvastatin in rosuvastatin, začel upadati v številu prodanih škatel in izgubljati tržni delež. Največji upad je doživel ob uvedbi prve liste zamenljivih zdravil, pozneje se je stopnja upada sicer zmanjšala, ponovne rasti pa simvastatin ni imel več. V obdobju po uvedbi prve liste medsebojno zamenljivih zdravil je raslo število prodanih škatel atorvastatina in rosuvastatina. Rosuvastatin je v zadnjem četrletju leta 2011 prehitel atorvastatin in ohranil vodilni položaj do konca opazovanega obdobja.

*Slika 15: Število prodanih škatel statinov od januarja 2000 do septembra 2015, po četrletjih (v kosih)*

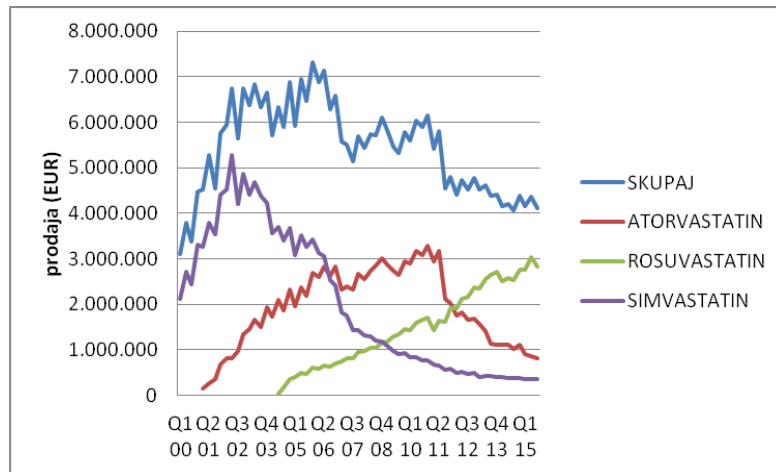


Legenda: Q1 – od januarja do marca, Q2 – od aprila do junija, Q3 – od julija do septembra, Q4 – od oktobra do decembra

*Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.*

Skupna vrednost prodaje v evrih se je do leta 2007 zviševala, potem pa upadala, predvsem zaradi pritiskov na znižanje cene atorvastatina in simvastatina leta 2007. Skupna vrednost prodaje je upadala vse do konca obdobja spremljanja. Uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil leta 2003 je vplivala na upad vrednosti prodaje simvastatina, ki je upadal do konca obdobja spremljanja. Atorvastatin je rasel, prav tako rosuvastatin, ki je ob prihodu generičnih paralel rosuvastatina prehitel atorvastatin in ohranil vodilni položaj do konca spremljanja (Slika 16).

Slika 16: Vrednost prodaje za celotni trg statinov od januarja 2000 do septembra 2015, po četrletjih (v EUR)



Legenda: Q1 – od januarja do marca, Q2 – od aprila do junija, Q3 – od julija do septembra, Q4 – od oktobra do decembra

Vir: Lastni izračun na podlagi podatkovne baze IMS Health Slovenija, Informacijski sistem o prometu z zdravili, 2015.

### 5.3 Rezultati in njihova interpretacija

Analiza učinkov sistema medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo je bila narejena za obdobje od januarja 2000 do septembra 2015, kar je skoraj celotno obdobje, kar so statini na trgu in poteka konkurenca med različnimi učinkovinami.

Sprva so bile na trgu starejše molekule, kot je lovastatin, katerih predpisovanje je bilo zanemarljivo. Prva pomembnejša molekula je bila simvastatin, zlasti originalni Sinvacor, ki se je začel močno predpisovati takoj po prihodu na trg. Podjetje Merck Sharp & Dohme je uporabljalo aktivne promocije z večjim številom strokovnih sodelavcev, ki je temeljila na pomembnih mednarodnih raziskavah učinkovitosti. Sledil je generični simvastatin Vasilip domačega generičnega podjetja Krka, ki se je prav tako posluževal trženja blagovnih znamk, zato je trg statinov v obdobju od leta 2000 do 2003 rasel v številu prodanih škatel, vrednostno v evrih in dnevih zdravljenja (DOT). Druga pomembna molekula, ki je sledila simvastatinu, je bil atorvastatin, katerega glavno trženjsko sporočilo je bila večja učinkovitost v primerjavi s simvastatinom. Originalni atorvastatin Sortis je imel manjši tržni delež kot generična atorvastatina domačih proizvajalcev, ki sta prišla na trg le leto dni za njim, zato ni mogel uživati patentne zaščite in tudi ni pridobil primernega tržnega deleža v nasprotju s tujimi trgi, na katerih je imel Sortis ustrezno patento zaščito in velja za enega najbolj predpisovanih zdravil, tako imenovanih »blockbusterjev«.

Leta 2003 pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil se je rast v številu škatel na celotnem trgu statinov začela ustavljati (-2 %, MAT, oktober 2003), predvsem zaradi upadanja prodaje Sinvacorja. Merjeno z DOT je bila rast v tem obdobju 19 %, zaradi uvedbe velikih pakiranj za generični simvastatin Vasilip. Vrednostno je trg rasel z dvomestnim številom dve leti pred uvedbo liste medsebojno zamenljivih zdravil, rast so poganjali originatorji in generični simvastatin, v letu pred uvedbo medsebojno zamenljivih zdravil pa je trg rasel le 8 %. Predvsem je upadla vrednost prodaje Sinvacorja, generična atorvastatina pa sta rasla.

Uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil je prinesla nadaljnje upadanje števila prodanih škatel statinov zaradi originatorjev, medtem ko so generiki rasli. Največji upad za originatorje je bil novembra 2003. Sinvacor in Sortis nista sledila znižanju cene do najvišje priznane vrednosti, zato sta se srečevala z doplačili in posledično veliko izgubo tržnega deleža, kar je veljalo zlasti za originalni simvastatin Sinvacor. Originalni atorvastatin Sortis že prej ni pridobil velikega tržnega deleža, ki ga je zdaj še dodatno izgubljal. V številu prodanih škatel, DOT in vrednostno (MAT, oktober 2004) so generiki – simvastatin, še bolj pa atorvastatin – rasli. Je pa skupna vrednost trga po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil upadla za -8 % zaradi upadanja vrednosti originatorjev (MAT, oktober 2004), razmerje tržnih deležev med simvastatinom in atorvastatinom je šlo v prid atorvastatina.

V vmesnem obdobju od leta 2004 do 2010 se je na trgu število škatel povečevalo – originatorjev in generikov, zlasti atorvastatina in rosuvastatina, simvastatin pa je vztrajno izgubljal tržni delež – generiki in originator, ki je v tem obdobju prilagodil ceno na najvišjo priznano vrednost. V tem obdobju je molekula rosuvastatin prehitela simvastatin v tržnem deležu, največji tržni delež je imel še vedno atorvastatin. Vrednostno je bil trg v tem obdobju stabilen, zaradi pritiskov plačnika ZZS na znižanje cen. Sortis je v tem obdobju prilagodil ceno na najvišjo priznano vrednost, a ni bil več sposoben pridobiti večjega tržnega deleža.

Obdobje uvrstitve rosuvastatina na listo medsebojno zamenljivih zdravil ni povzročilo večjih nihanj na trgu, ne pri originatorjih in ne pri generikih. Originalni rosuvastatin Crestor je takoj sledil znižanju cene na najvišjo priznano vrednost. Na trgu se je povečevalo število škatel, tržno rast je omogočala skupina izdelkov, ki vsebuje rosuvastatin, predvsem generična rosuvastatina domačih generičnih podjetij Krke in Leka, a tudi originatorju Crestorju je uspelo zagotavljati minimalno rast (MAT, november 2011). Pri atorvastatinu se je rast ustavljala, simvastatin je še naprej upadal. Vrednostno gledano je trg upadal zaradi nižanja cen. Vrednost prodaje Crestorja je upadla sorazmerno znižanju cene, oba generična rosuvastatina pa sta vrednostno močno rasla.

Ob uvedbi terapevtske skupine zdravil je bil trg že zelo zasičen, saj je bilo na trgu veliko proizvajalcev, zlasti tujih generikov. Merjeno v številu prodanih škatel je trg ob uvedbi

terapevtske skupine zdravil rasel. Vodila skupina izdelkov je bila rosuvastatin, zlasti sta rasla generična rosuvastatina, originalni rosuvastatin pa je upadal zaradi doplačil (MAT, december 2014). Izdelki na podlagi atorvastatina so spet doživeli rast, saj so bile znane blagovne znamke domačih generičnih proizvajalcev večinoma brez doplačil v vseh treh razredih terapevtske skupine zdravil, kjer je bil atorvastatin referenčno zdravilo. Simvastatin je stagniral, saj je kot monokomponenta zaradi slabše učinkovitosti referenčno zdravilo le v skupini do 40 % znižanja holesterola LDL. Vrednostno je trg upadel, predvsem atorvastatin, rosuvastatin pa ne, ker so generične paralele rosuvastatina celo rasle, močno pa je upadel originalni Crestor (MAT, december 2014).

Vidimo, da je v celotnem obdobju od januarja 2000 do septembra 2015 trg ves čas rasel v številu prodanih škatel, kar je bila posledica novih dognanj o pomembnosti znižanja visokih vrednosti holesterola in vzporedno s tem so bile ciljne vrednosti holesterola čedalje nižje, kar je privedlo do večjega števila bolnikov, ki jim je bil predpisan statin. Nižje ciljne vrednosti je večkrat mogoče doseči le z novejšimi statini, saj so starejši statini pri tem manj učinkoviti. Statine tržijo velika tuja in domača farmacevtska podjetja, ki v promocijo vlagajo veliko denarja in prodajo krepijo z velikim številom strokovnih sodelavcev.

Skupna vrednost prodaje se je do leta 2007 povečevala, pozneje pa se je vrednost prodaje vztrajno zniževala, kar pomeni, da je plačniku uspelo zaježiti rast izdatkov za statine kljub večji porabi in prihodu novejših in pravilomo dražjih statinov.

Plačnik je omejeval rast izdatkov z ukrepi, kot so sistem medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo, dodatnimi pritiski na nižanje cen statinov in nazadnje z uvedbo terapevtske skupine zdravil. Pri tem so bile posledice vidne predvsem pri originalnih statinih, najprej za simvastatin Sinvacor, ki je po prvi uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil konec leta 2003 vztrajno izgubljal tržni delež vrednostno in za število prodanih škatel zdravila. Prav tako je izgubljal tržni delež originalni atorvastatin Sortis, vendar je imelo, ker to zdravilo nikdar ni bilo vodilno na slovenskem trgu zaradi pomanjkanja patentne zaščite, to posledice le za podjetje Pfizer, na trg pa ni imelo večjega vpliva, saj sta generični paraleli močno poganjali trg in rast skupine izdelkov na podlagi atorvastatina.

Obe originalni zdravili, Sinvacor in Sortis, nista prilagodili cene na najvišjo priznano vrednost ob prvi uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil in sta zato doživeli velik upad tržnega deleža števila prodanih škatel in vrednosti, saj slovenski bolniki v času prve uvedbe liste medsebojno zamenljivih zdravil niso bili pripravljeni doplačati zdravil. V nasprotju s Sinvacorjem in Sortisom je originalni Crestor takoj prilagodil ceno na najvišjo priznano vrednost ob razvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin leta 2010 in tako ohranil tržni delež števila prodanih škatel na trgu statinov. Skupina zdravil, ki vsebuje rosuvastatin, je postala vodilna v letu po uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin zaradi rasti generičnih paralel domačih generičnih

podjetij. Močno pa je originalni rosuvastatin prizadela uvedba terapevtskih skupin zdravil, ko je bilo potrebno doplačilo za zdravilo, ker podjetje ni prilagodilo cene na najvišjo priznano vrednost.

Z uvedbo terapevtskih skupin zdravil so se pritiski na cene povečevali. Za Crestor in Sinvacor je bilo potrebno doplačilo, Sortis ni imel doplačil za vse odmerke po 30 tablet, je pa bilo v terapevtske skupine zdravil razvrščenih veliko generičnih zdravil, predvsem tujih, brez doplačil ali z doplačili za določene odmerke. Vodilni statini so bili generični rosuvastatini in atorvastatini slovenskih proizvajalcev. Generična rosuvastatina sta imela 47 % tržni delež v številu prodanih škatel, atorvastatina pa 24 % (MAT, december 2014).

Vrednostno so imeli tuji generiki zanemarljiv tržni delež, največji tržni delež so imeli domači generiki, zlasti rosuvastatin podjetja Krka. Originalni rosuvastatin Crestor je v enem letu upadel z 19 % (MAT, december 2013) na 9 % (MAT, december 2014), predvsem zaradi doplačil, a je kljub temu ohranil določen del bolnikov, ki so bili pripravljeni doplačati za zdravilo. Sinvacor je imel 2 % trga, Sortis 1 %, kar je zanemarljivo.

Na začetku sem postavila hipotezo, da cena inovativnega zdravila ob uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil ne sme presegati referenčne cene, ki je najvišja priznana vrednost, če želi inovativno zdravilo ohraniti konkurenčni položaj. Iz analize lahko hipotezo potrdim, saj uvedba medsebojno zamenljivih zdravil vpliva na tržni delež zdravila in izgubo konkurenčnega položaja, če ta ne prilagodi cene na najvišjo priznano vrednost, kar se je pokazalo leta 2003 na primeru originalnih zdravil Sinvacor in Sortis in z uvedbo terapevtske skupine zdravil za Crestor. Če pa zdravilo prilagodi ceno na najvišjo priznano vrednost, kot je bilo to v primeru Crestorja leta 2010, zdravilo ohrani konkurenčni položaj, če ga ocenjujemo kot tržni delež števila prodanih škatel zdravila v primerjavi z drugimi zdravili na trgu statinov. Vrednost prodaje v evrih upade sorazmerno z znižanjem cene zdravila, zato je tu na mestu odločitev podjetja, koliko bo pripravljeno spustiti ceno zdravila, da bo zdravilo še dobičkonosno.

Bolj kot uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil na konkurenčni položaj zdravila vpliva prihod generičnih paralel domačih proizvajalcev, kar se vidi na primeru simvastatina, atorvastatina in rosuvastatina. Zlasti v primeru, ko ni patentne zaščite, originator nima možnosti doseči vodilnega položaja na trgu, če se spopada s tekmeči domače generične industrije. Slovenski trg zdravil usmerja predvsem razvoj novih molekul in domačih generičnih paralel, manj pa ukrepi plačnika, saj je v vsem obdobju spremljanja trg v številu enot rasel, se premikal k novim molekulam in domačim generikom. Generikom tujih podjetij ni uspelo pridobiti večjega tržnega deleža. Še najbolj uspešno je bilo podjetje Actavis z rosuvastatinom; 3 % vrednostno in 4 % števila prodanih škatel, kar kaže, da slovenska strokovna javnost zaupa predvsem domači generični industriji. So se pa v celotnem obdobju zniževale cene zdravil originatorjev in generikov, s čimer je plačniku



uspelo nadzorovati izdatke za zdravila in vrednostno se je trg statinov zmanjšal kljub večjemu številu predpisanih zdravil.

V nasprotju z Združenimi državami Amerike, v katerih generiki takoj vstopijo z do 90 % nižjo ceno, je bila v Sloveniji cena generičnih produktov v primerjavi z originatorji ob vstopu na trgu nižja približno za 15 % –30 %, čemur so originatorji večinoma lahko sledili, vsaj na začetku. Na konkurenčni položaj originatorja je zelo vplivala promocija domačih generičnih produktov, ki so tržili blagovno znamko zdravila in blagovno znamko domačega podjetja.

## **6 PRIPOROČILA EKONOMSKI POLITIKI IN PODJETJEM ORIGINATORJEM IN GENERIKOM**

### **6.1 Trženjske strategije po izgubi patentne zaščite**

Po izgubi patentne zaščite se proizvajalci originalnih zdravil srečujejo s hitrim vstopom generičnih produktov, kar v podjetju navadno zahteva hiter in odločen odgovor, česar pa se odgovorni v podjetju večkrat ne zavedajo. Ravnavo namreč, kot da je z izgubo patentne zaščite konec življenja originalnega zdravila. Vendar ni tako. Obstajajo dokazi pri več zdravilih, da je mogoče s pravo strategijo podaljšati življenjsko dobo zdravila, tudi po izteku patentne zaščite. Zato je za podjetje pomembno, da natančno prouči potencialne trženjske strategije, ki lahko še dolgo ohranjajo prodajo izdelka na ekonomsko vzdržni ravni po izteku patentne zaščite.

Ko se odločamo, kaj narediti, moramo premisliti, ali je radikalna sprememba strategije sploh potrebna. Če je produkt nišen, morda sploh ne bo privabil generičnih produktov, ali vsaj ne takoj. Lahko je zavedanje o produktu in njegova sprejetost pri uporabnikih (zdravnikih in pacientih) zelo močna, tako se po izteku patentne zaščite ni bati, da bi produkt izgubil tržni delež. So pa odločitve za strategijo odvisne od razmer v posameznih državah – od državne politike in njihove regulacije trga zdravil.

Avtorji v svetovni literaturi navajajo različne strategije, pri tem pa podajajo praktične primere njihove uporabe. Chandon (2004) je strategije razdelil na pet glavnih, Pearce (2006) na tri, pri vseh gre za razmerje med graditvijo blagovne znamke in cenovno konkurenco.

Prva, dezinvestiranje, pomeni preusmeritev denarnih sredstev od zdravila, ki je izgubilo patentno zaščito, na produkte, ki še uživajo patentno zaščito oziroma preusmeritev na nove produkte. To strategijo imenujemo strategija »molzne krave«, pri kateri proizvajalec lahko tudi zviša ceno zdravila zaradi ozkega segmenta porabnikov, ki ostanejo zvesti, saj so neobčutljivi za ceno. Pri tej strategiji ne gre ne za graditev blagovne znamke ne za cenovno

konkurenco. Uspeh te strategije je odvisen od inercije udeležencev, ki niso motivirani za prehod na generične produkte in ki bi lahko vsaj kratkoročno omogočili dobiček. Dolgoročno pa udeleženci prehajajo na druge patentirane produkte ali na generične produkte, ki v tem primeru nastopijo zelo agresivno.

Inovacije so primer druge mogoče strategije. Inovacije, kot so iznajdbe povsem novih zdravilnih učinkovin, so teže dosegljive, zato se farmacevtska podjetja poslužujejo drugih oblik inovacij, kot so nova odmerjanja, nove indikacije, spremembe v aktivnih učinkovinah, načini aplikacije, dokazi varne uporabe pri otrocih. Ponujajo tudi dodatne storitve zdravnikom, telefonske storitve in prenašajo znanje o bolezni in zdravlilu po strokovnih sodelavcih. Pri tej strategiji se poslužujejo cenovne konkurence in tudi graditve blagovne znamke, na primer s podaljšanjem patentne zaščite. Po drugi strani zahtevajo inovacije leta raziskav in v vseh državah ne pomenijo nujno podaljšanja patenta.

Povečanje koristnosti za porabnika je tretja strategija, pri kateri podjetja vpeljejo nove in izboljšane okuse zdravila, novo pakiranje, nove oblike zdravila, kot so tablete, ki jih je mogoče lažje zaužiti, obliži namesto tablet, s čimer se potrošniki čustveno in funkcionalno navežejo na zdravilo. Pearce govori o *line extention*, ko se izboljša osnovna učinkovina in prodaja pod drugim imenom z namenom pridobiti uporabnike stare učinkovine za novo še pred iztekom patentne zaščite starega produkta. Pri tem se uporabljajo agresivno oglaševanje in brezplačni vzorci zdravila, da bi pridobili paciente. Te produkte imenujejo *zdravila »me-too«*, ker ne gre za povsem nove inovacije, ampak za izboljšanje osnovne oblike zdravila. Te inovacije kar same ne podaljšajo patentne zaščite zdravila, zato nastane problem višje cene, kadar se pojavi generična konkurenca. Izboljšanja se tudi zelo lahko posnemajo, tako da je vpliv na dobiček vprašljiv. Ali ta izboljšanja uporabnik sprejme kot resnična izboljšanja, je tudi vprašljivo.

Vlaganje v generike je četrti primer strategije, pri kateri se podjetje bori na trgu z originatorjem in generikom, če uvede svoje lastno generično zdravilo. S tem zmanjša dobičkonosnost preostalih generičnih produktov, lahko jih tudi ovira pri vstopu na trg. Nastopanje na obeh trgih zahteva posebne veščine trženja in prodaje, saj je težko biti močan igravec v obeh poslovnih modelih, zato podjetja večkrat podelijo licenco za generično zdravilo drugemu podjetju v zameno za licenčnino. Je pa pomembno, da je kopija zdravila uvedena na trg pred generičnimi produkti. Prednost pomeni tudi dostop do znanja podjetja (angl. *know how*) in do surovin.

Znižanje cene zdravila, kot zadnja peta strategija, ima najmanjši potencial za graditev premoženja blagovne znamke, vendar je zmanjševanje razlike v ceni odgovor na problem, ki ga pravzaprav povzroči prihod generičnih produktov, saj je njihova konkurenčna prednost prav nižja cena. Ta prednost se s poenotenjem cene originalnega in generičnega zdravila izgubi. Večji prihranki obsega so v prid originalnemu produktu, ki lahko generičnega izpodrine s trga. Po drugi strani pa lahko cenovna konkurenca vodi v cenovno

vojno, ki se konča z izgubo dobička. Predpisovalci zdravil, zdravniki, tudi največkrat ne sledijo spremembam cen zdravil, zato je komunikacija o ceni bistvenega pomena.

Poleg trženjskih strategij poznamo še druge strategije, kot so partnerstva med originalnimi in generičnimi podjetji, postavljanje vstopnih ovir, proceduralne omejitve in skrivanje podatkov. Pri tem sodelujejo originalna in generična podjetja, ki včasih prestopijo meje dopustnega in legalnega, za kar so nekatera podjetja plačala visoke kazni. Hibridni model vključuje sočasno izvedbo več strategij.

## **6.2 Priporočila podjetjem originatorjem in generikom**

Na trgu statinov v Sloveniji noben originalni statin ni užival efektivnega časa patentne zaščite od 12 do 13 let. Originalnemu simvastatinu, Sinvacorju, ki je prišel na trg leta 1997, je sledil generični Vasilip leta 1999, originalnemu atorvastatinu, Sortis, ki je vstopil na trg leta 2001 pa generična atorvastatina Tulip in Atoris že naslednje leto. Crestor je užival monopolni položaj šest let. V začetni fazi so bili vsi generični produkti blagovne znamke domačih generičnih podjetij, Krke in Leka. Sinvacor je bil prvi pomembnejši statin, ki mu je z intenzivnim trženjem uspelo doseči višjo vrednost prodaje in je rasel tudi po prihodu generičnega simvastatina. Zdravilu Sortis to ni uspelo, saj je prišel na trg le dve leti pred uvedbo prve liste medsebojno zamenljivih zdravil, poleg tega pa sta leto dni za njim na trg vstopila generična atorvastatina. Prednosti učinkovine atorvastatina, ki so bile podprte z dokazi originatorja, so se kazale v zvišanju vrednosti prodaje generičnih atorvastatinov. Velik upad vrednosti prodaje in števila prodanih škatel za originalni simvastatin in atorvastatin se je zgodil ob prvi uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil novembra 2003, ker se ceni produktov nista znižali na najvišjo priznano vrednost.

Crestorju je vrednost prodaje rasla z dvomestnim številom v času monopolnega položaja, saj je podjetje AstraZeneca produkt intenzivno tržilo, z glavnim sporočilom najbolj učinkovitega statina. Ob uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil za rosuvastatin je Crestor znižal ceno do najvišje priznane vrednosti, s čimer mu je uspelo ohraniti število odjemalcev, zagotavljati minimalno rast v številu prodanih škatel do uvedbe terapevtskih skupin zdravil, ko je zaradi doplačila občutno izgubil tržni delež. Prvo znižanje cene se je podjetju AstraZeneca obrestovalo, saj je Crestor ohranjal rast v številu prodanih škatel še tri leta v nasprotju s Sinvacorjem in Sortisom, ki sta takoj doživela velik upad prodaje.

Odločitev za znižanje cene zdravila največkrat ni v rokah predstavnikov podjetja v posamezni državi, ampak o tem odločajo na sedežu podjetja, na katerem ocenijo vpliv znižanja cene v določeni državi na cene v drugih državah in posledice na svetovno vrednost prodaje zdravila. Večje znižanje cene zdravila vpliva na druge trge, ki uporabljajo Slovenijo kot referenčni trg. Ti drugi trgi se prepletajo tudi med seboj, gre za kompleksen sistem držav in vpliv na cene zdravil, ki lahko močno zmanjša celotno vrednost prodaje v več državah. Slovenija je razmeroma majhen trg v primerjavi z drugimi državami, poleg

tega so v Sloveniji zelo uspešna domača generična podjetja, ki imajo konkurenčno prednost pred tujimi podjetji – generičnimi in originatornimi, tako da podjetja tehtajo, ali ni bolje izgubiti obseg prodaje zdravila na slovenskem trgu kot tvegati večjo izgubo obsega prodaje na drugih, večjih trgih.

Prednost domačih generičnih podjetij, zlasti podjetja Krka, se je pokazala v več trženjskih raziskavah. V raziskavi podjetja Valicon (2012) so zdravniki ocenili, da so generična zdravila domačih proizvajalcev kakovostnejša, ker so narejena v Sloveniji, in da s predpisovanjem domačih proizvodov podpirajo domačo farmacevtsko industrijo. Za generične produkte tujih podjetij menijo, da so slabše kakovosti. V raziskavi, kjer smo preverjali odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij, so zdravniki ocenili, da je kakovost podanih informacij strokovnih sodelavcev in storitev najboljša pri podjetjih Krka in Lek. Stopnja zaupanja v domačo farmacevtsko industrijo je zelo visoka, kar se vidi tudi pri predpisovalnih navadah zdravnikov na primeru empirične analize statinov, ko so domači generični produkti hitro nadomestili originatorje, kar pa se ni zgodilo ob uvedbi generičnih produktov tujih farmacevtskih podjetij, tudi če so imeli nižjo ceno. Pomembno je, da so se domača generična podjetja posluževala trženja blagovne znamke zdravil in podjetja, da so z zdravili vstopila na slovenski trg takoj za originalnimi produkti in s tem izkoristila učinke promocije originalnih produktov in da so nudila široko paleto zdravil za znižanje vrednosti holesterola. Deležnikom, kot so zdravniki, farmacevti in bolniki, pa so nudili tudi dodatno podporo, zlasti izobraževanje in ozaveščanje o boleznih.

Originalna in domača generična podjetja so v Sloveniji uporabila inovativne trženjske strategije, ki jih predlagata Chandon in Pearce. Strategije inovacij se je posluževal Merck Sharp & Dohme, ki je leta 2004 na trg uvedel povsem novo učinkovino ezetimib z zaščitenim imenom Ezetrol, ki je dopolnilno zdravljenje k zdravljenju s statini ali alternativno zdravljenje, kadar bolniki statinov ne prenašajo (IMS Health Slovenija, 2015). Produkt so intenzivno tržili v času monopolnega položaja, dokler ni bil zaradi prihoda generične paralele podjetja Krka uvrščen na listo medsebojno zamenljivih zdravil. Podjetje je uvedlo še fiksno kombinacijo ezetrola in simvastatina pod zaščitenim imenom Inegy kot primer strategije povečanja koristi za porabnike, saj fiksna kombinacija dveh zdravil olajša jemanje zdravila. Tudi podjetje Pfizer je razvilo inovacijo, fiksno kombinacijo atorvastatina in amlodipina, ki je kombinacija statina in zdravila za zniževanje krvnega tlaka, pa tudi žvečljive tablete zdravila Sortis za lažje zaužitje.

Te strategije so pripomogle k podalšanju življenjske dobe originalnih zdravil, a le do določene mere, saj so jim hitro sledile generične paralele domačih generičnih proizvajalcev in pa uvrstitev na listo medsebojno zamenljivih zdravil in v terapevtsko skupino zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov. Za te strategije so se odločali v centrali podjetja glede na svetovne razmere in potrebe ter precej pred prihodom generičnih paralel, ki naj bi jim sledili tudi manjši lokalni trgi glede na svoje potrebe. Vprašanje je, ali lokalne potrebe sovpadajo s svetovnimi, saj so strategije usmerjene k velikim trgom, kot so Amerika,

Nemčija, Azija, ki prinašajo največji delež prodaje, manj pa se upoštevajo potrebe manjših trgov, kot je Slovenija.

Joseph Stiglitz, Nobelov nagrajenec za ekonomijo, si je postavil vprašanje, ali je sedanji model patentne zaščite originalnih zdravil sploh utemeljen, ocenjuje ga namreč kot nezadostnega. Po njegovem mnenju je prva pomanjkljivost sedanjega sistema patentne zaščite porast zdravil, ki so le izboljšave sedanjih zdravil. Zaradi patentov je zaprt pretok znanja in zaradi tega je upočasnen prihod novih odkritij. Stroški držav za raziskave v javnem sektorju in istočasno stroški za patentno zaščitena zdravila se zvišujejo, v razvoju so prezrte bolezni, ki prizadenejo države tretjega sveta z nizko kupno močjo. Stiglitz vidi rešitev v novem, stroškovno učinkovitejšem in inovativnejšem modelu raziskav in razvoja. Sistem naj bi nagradil razvoj, zlasti inovacije z visoko dodano vrednostjo, ne pa podeljeval patentov (Stiglitz, 2010).

### **6.3 Pomen novih modelov trženja z uporabo sodobnih tehnologij**

V preteklih 30 letih so se z namenom razvoja širile pravice intelektualne lastnine, da bi zaščitili in spodbudili zasebno vlaganje v sektor. Cene zdravil so se zvišale, kar naj bi spodbudilo inovacije, regulatorni organi držav pa so nižali stroške zdravil z vpeljavo različnih sistemov. Dokler je bila farmacevtska industrija v dobri kondiciji in dokler so nova zdravila redno prihajala na trg, ni bilo težav. V zadnjih letih pa se je razvoj zdravil ustavil, govorimo o pomanjkanju novih zdravil. Do leta 2015 je kar nekaj velikih produktov, ki so prinašali dobiček velikim farmacevtskim podjetjem, izgubilo patentno zaščito in s prihodom generikov se je zgodila erozija dobička, kar je povzročilo prestrukturiranja podjetij. Strategije prestrukturiranja so različne: zmanjšanje števila zaposlenih in odprodaje slabo dobičkonosnih linij produktov, usmerjenost v najbolj dobičkonosna področja ali nišna področja, kupovanje manjših podjetij, predvsem proizvajalcev bioloških zdravil ali generičnih produktov, dodatno vlaganje v raziskave in razvoj, razvijanje povsem novih molekul, bioloških zdravil, novi modeli trženja z uporabo sodobnih tehnologij in medicinskih sodelavcev, ki s poglobljenim poznavanjem znanstvenih dokazov o zdravilih ozaveščajo zdravnike.

Pomen novih modelov trženja z uporabo sodobnih tehnologij in potencial v prihodnje sem ovrednotila na podlagi ankete o odnosu slovenskih zdravnikov do sodobnih tehnologij, ki smo jo naredili s sodelavci v farmacevtskem podjetju (CEEOR, 2015). Iz raziskave je razvidno, da ima večina slovenske strokovne javnosti računalnik v svoji ambulanti in dostop do spleta, vendar 70 % zdravnikov porabi za brskanje po spletu maksimalno eno uro na dan za strokovne namene. Socialna omrežja uporabljajo v manjšini. Na spletu iščejo predvsem informacije o zdravilih. Veliko slovenskih zdravnikov ima svojo spletno stran, mobilne aplikacije pa poznajo slabo. Imajo pozitiven odnos do spletnih strani farmacevtskih podjetij, a večina zdravnikov še vedno najraje osebno komunicira s strokovnimi sodelavci. Rezultati so podobni rezultatom preostalih štirih držav, ki so

sodelovale v anketi. V vseh petih državah skupaj je bilo anketiranih 1126 zdravnikov in 169 farmacevtov, tako da je vzorec reprezentativen za srednjeevropski prostor.

Ker večina zdravnikov še vedno daje prednost osebnim stikom s farmacevtskim predstavnikom pred drugimi oblikami komunikacije, je smiselno, da so digitalni mediji dopolnilo obiskom strokovnih sodelavcev, saj se s tem lahko poveča učinkovitost trženja. S sodobnimi tehnologijami je mogoče ponuditi dodatne storitve, kot so prenosi kongresov v živo, dostop do strokovne vsebine in trženje produktov na način, ki bo prinašal dodano vrednost za zdravnike.

Ko originalno zdravilo izgubi tržni delež ob prihodu generične konkurence, se večkrat postavlja vprašanje, ali so obiski strokovnih sodelavcev še stroškovno upravičeni. Vsaj delno jih lahko nadomestimo z oglaševanjem na spletu, kar pomeni manjši strošek v primerjavi s stroškom obiskov strokovnih sodelavcev, poleg tega pa se učinki intenzivnega trženja prelivajo h generičnim produktom, zato izdelka ni smiselno intenzivno oglaševati. Zvesti zagovorniki originalnega produkta so lahko na spletu informirani o prednostih produkta in izkoristijo dodatne storitve, ki jih ti kanali ponujajo. Oglaševanje novega produkta po alternativnih kanalih in brez strokovnih sodelavcev še vedno ostaja izziv, saj so tradicionalni obiski še vedno najboljše sprejeti in posledično verjetno bolj učinkoviti.

Sodobne tehnologije ponujajo veliko možnosti, ki bi jih bilo vredno raziskati in izkoristiti v trženju, so pa te pri zdravnikih in preostalih deležnikih še slabo prepoznane. Nekaj napredka bo verjetno omogočil čas, ki sili uporabnike, da komunicirajo po digitalnih kanalih, veliko priložnosti pa je tudi na strani farmacevtskih podjetij, zato je pomembno, katera podjetja bodo pri tem vodilna. Tista, ki bodo pri tem ponudila najboljšo storitev zdravnikom in drugim deležnikom, bodo imela konkurenčno prednost v primerjavi s tistimi, ki se ne bodo prilagodili.

## **6.4 Priporočila ekonomski politiki**

Plačniku v Sloveniji, ZZZS, je z uvajanjem ukrepov za zniževanje izdatkov zdravstvene blagajne uspelo uspešno ustavljati rast izdatkov za zdravila za zniževanje zvišanih vrednosti holesterola s tem, da je v sistem uvrščal tudi nova, učinkovitejša in varnejša zdravila. Poleg pritiskov na cene zdravil je vpeljal sistem medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo v letu 2003 in terapevtsko skupino zdravil v letu 2014. Je pa bilo zniževanje cen bolj usmerjeno v originalna kot generična zdravila. Manjkalo je spodbud za konkurenco med generiki in nižanje cen pod najvišjo priznano vrednost. Tudi če so imela zdravila nižjo ceno od najvišje priznane vrednosti, kar je bilo predvsem v primeru tujih generikov, se njihovo predpisovanje ni pomembno povečalo.

Slovenija je majhen trg za zdravila, a je hkrati referenčna država za določitev cene zdravil v več drugih državah, zato intenzivno zniževanje cen zdravil pomeni potencialni umik

zdravil s slovenskega trga ali da zdravilo sploh ni uvedeno na slovenski trg. To v preteklosti ni pomenilo večjih težav, plačnik se je pogajal s ponudnikom zdravila za nižjo ceno od uradne, objavljene cene. Dogovorila sta se za dogovorjeno ceno, ki javnosti ni bila vidna. Če se bo to v prihodnosti spremenilo in bodo dejanske cene zdravil postale vidne, bo to pomenilo problem, saj bodo farmacevtska podjetja raje umaknila zdravilo s slovenskega trga kot tvegala nižje cene zdravil na večjih trgih.

Sistem medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtskih skupin zdravil za bolnika pomeni potencialno zamenjavo že obstoječih zdravil, če bolnik za zdravilo ni pripravljen doplačati. Ob uvedbi prve liste medsebojno zamenljivih zdravil bolniki niso bili pripravljeni doplačevati, prišlo je do zamenjave zdravil in tudi do prehoda na novejša zdravila, ki niso bila uvrščena na listo medsebojno zamenljivih zdravil. Najvišja priznana vrednost se je najprej spreminjala vsake šest mesecev, zdaj vsake dva meseca, kar je lahko za bolnika zelo neugodno, če mora zamenjati zdravilo ali več zdravil vsake dva do tri mesece. Pripravljenost bolnikov, da doplačajo za zdravila, se je z leti povečala, zlasti med mlajšimi uporabniki (Valicon, 2012). Bolniki so ob uvedbi terapevtskih skupin zdravil večinoma doplačevali za zdravila. Po raziskavi Fakultete za farmacijo so bolniki pripravljeni doplačati do 10,4 evra za trimesečno terapijo, zato je lahko povečevanje števila terapevtskih skupin zdravil problematično, ker bolniki že zdaj doplačujejo 6,92 evra v povprečju in bi bili ob večjih doplačilih prisiljeni zamenjati zdravilo, ki zanje ni nujno optimalno (Kos, 2015, str. 243). Negativne posledice zamenjave so več neželenih učinkovin in slabše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, kar vodi v večje število obiskov pri zdravnikih in več hospitalizacij. Učinke zamenjave je zahtevno spremljati, zlasti v krajšem obdobju, saj je težko pripisati vse učinke le zamenjavi zdravil. Raziskave iz tujine kažejo na to, da ob zamenjavi zdravil prihaja do težav pri bolnikih, kar bi bilo smiselno spremljati tudi v Sloveniji.

Plačnik bi lahko večjo pozornost namenil ozaveščanju javnosti o pomenu medsebojno zamenljivih zdravil, kaj pomeni potencialna zamenjava zdravil za bolnika, kako veliko je tveganje za neželene učinke in kako ravnati ob neželenih učinkih. Ker se zdravniki pogovoru o doplačilu večkrat izognejo in zato raje napišejo zdravilo, ki je brez doplačila, bi bilo treba motivirati zdravnike in farmacevte v lekarnah za pogovor s pacientom, da bi se tako sam lažje odločil za zanj ustrezno zdravilo.

## **SKLEP**

Namen magistrskega dela je bil proučiti dinamiko prodaje zdravil in gibanje tržnih deležev na trgu medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo. Magisterij sem razdelila na teoretični in empirični del. V prvem, teoretičnem delu sem pregledala in analizirala tujo in domačo strokovno literaturo z namenom proučitve različnih sistemov kontrole stroškov po posameznih državah, pomembnih razlik med njimi in posledic uvedbe referenčnih cen po svetu, kar mi je bilo v pomoč pri analizi empiričnega dela. V njem sem

proučila učinke sistema medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznana vrednostjo na dinamiko prodaje inovativnih zdravil v Sloveniji na primeru statinov.

V prvem delu sem predstavila značilnosti farmacevtske industrije, položaj originatorjev do generičnih podjetij in razlike med trgi v regulaciji in konkurenčnosti. Združene države Amerike imajo bolj liberaliziran trg zdravil, medtem ko je trg v Evropi bolj reguliran, saj so cene zdravil regulirane.

V drugem delu je prikazan sistem kontrole stroškov v EU. Bolj razširjena regulatorna postopka za zdravila sta sistem zunanje primerjave cen zdravil in sistem notranje primerjave cen. Sistemu notranje primerjave cen je nedvomno uspelo znižati cene zdravil, doseženi so bili predvsem kratkoročni prihranki, ostaja pa vprašanje dolgoročnih prihrankov, saj so zdravniki prehajali na prepisovanje zdravil, ki niso bila predmet sistema referenčnih cen (zlasti na novejša zdravila), in ker sistem ni spodbujal konkurence med generičnimi zdravili pod referenčno ceno.

V tretjem delu sta prikazana obseg problema hiperlipidemij in pomen zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, v četrtem delu pa so predstavljeni slovenski trg zdravil in regulatorni postopki na področju zdravil ter izsledki trženjske analize o odnosu zdravnikov do sodobnih tehnologij, ki je kot mogočo alternativo tradicionalnim obiskom strokovnih sodelavcev nakazala trženje po alternativnih kanalih, saj ima večina zdravnikov dostop do spleta in so naklonjeni spletnim stranem farmacevtskih podjetij, vendar le kot dopolnilo obiskom strokovnih sodelavcev, saj zdravniki kot najbolj zaželenega izpostavljajo osebni stik s farmacevtskim predstavnikom.

V petem, empiričnem delu naloge so analizirani učinki najvišje priznane vrednosti in uvedba liste medsebojno zamenljivih zdravil ter terapevtske skupine zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov. Zadani cilj pa je bil z uporabo analize trga statinov potrditi ali ovreči postavljeno tezo, da cena inovativnega zdravila ob uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil ne sme presegati referenčne cene, ki je najvišja priznana vrednost, če želi inovativno zdravilo ohraniti konkurenčni položaj.

Spremljanje je potekalo od januarja 2000 do septembra 2015, razdeljeno na šest obdobij, pri čemer sta bili pomembni ločnici uvedba medsebojno zamenljivih zdravil novembra 2003 in uvedba terapevtske skupine zdravil januarja 2014, posebej pa sem spremljala tudi učinke uvedbe najnovejše učinkovine rosuvastatina na slovenski trg.

Podala in analizirala sem podatke za število prodanih škatel statinov, skupno vrednost prodaje statinov in prodajo v dnevih zdravljenja. V skupini C10A sem se osredotočila na tri učinkovine, simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Vsi podatki so bili pridobljeni iz informacijskega sistema IMS Health. Ugotovila sem, da cena inovativnega zdravila ob uvrstitvi na listo medsebojno zamenljivih zdravil ne sme presegati referenčne cene, ki je



najvišja priznana vrednost, če želi inovativno zdravilo ohraniti konkurenčni položaj. To se je pokazalo ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil in uvedbi terapevtske skupine zdravil, ki je nadgradnja sistema medsebojno zamenljivih zdravil. Omejitve raziskave so dolgo obdobje spremljanja, ker se dolgoročno spreminjata sistem regulacije in ravnanje kupcev in preostalih deležnikov. Težko je zajeti vse učinke, še posebno individualne dogovore med plačnikom in podjetji, ki niso vidni iz analiz.

V zadnjem, šestem poglavju sem na podlagi teoretičnih spoznanj in analize empiričnega dela podala priporočila ekonomski politiki in podjetjem originatorjem in generikom. Plačniku je z dosedanjimi ukrepi uspelo uspešno kontrolirati rast izdatkov za zdravila za zniževanje zvišanih vrednosti holesterola in je bil dober skrbnik zdravstvene blagajne, predvsem zaradi nižanja cen originalnih zdravil in bolnikov, ki so jih doplačila za statine prizadela. Originalna podjetja so se prilagajala spremembam, dokler je bilo to stroškovno sprejemljivo. Večji upad prodaje je prisilil podjetja k prestrukturiranju in krčenju. Na koncu verige pa je bolnik, ki se je ob uvedbi liste medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtskih skupin zdravil srečal z doplačilom ali zamenjavo zdravila. Informiranje o zamenjavi je bilo preloženo predvsem na zdravnike, ki so se temu izogibali, tako da bolnik ni bil polno informiran, da bi se lahko sam odločil za zanj najbolj ustrezno zdravljenje.

## LITERATURA IN VIRI

1. Albrecht, T., Turk, E., Toth, M., Ceglar, J., Marn, S., Pribaković Brinovec, R., & Schäfer, M. (2009). Slovenia: Health System review. *Health Systems in Transition*, 11(3), 1-168.
2. American College of Cardiology. (2006). ACC 2006: Zelo intenzivno zdravljenje s statini zmanjša obseg koronarne ateroskleroze (raziskava ASTEROID). Najdeno 7. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.sicardio.org/showdoc.php?novica=1142853034>
3. Appelt, S. (2009). Early entry and trademark protection – an empirical examination of barriers to generic entry. *Preliminary draft*. Najdeno 28. oktobra 2015 na spletnem naslovu <http://www2.druid.dk/conferences/viewpaper.php?id=5538&cf=32>
4. Appelt, S. (2010). Generic Market Share Dynamics post Patent Expiry: Gauging the Impact of Generic Price Differentials. *Preliminary draft*. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu [www.gesundheitspolitik.net/04medikamente/apotheke/oeffentlich/GEK-Arzneimittelreport-2009.pdf](http://www.gesundheitspolitik.net/04medikamente/apotheke/oeffentlich/GEK-Arzneimittelreport-2009.pdf)
5. Berndt, E. R., & Aitken, M. (2010). Brand Loyalty, Generic Entry and Price Competition in Pharmaceuticals in the Quarter Century after the 1984 Waxman-Hatch Legislation. *Delovni dokument NBER*, št. 16431. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.nber.org/papers/w16431>
6. Blinc, A. (2005). Zdravljenje hiperlipidemije pri zelo ogroženih bolnikih. *Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje: zbornik predavanj, VII. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.–15. oktober 2005* (str. 29–33). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD.
7. Booley, T., Knight, A. J., & Chandon, P. (2004). Case Commentary. Innovative marketing strategies after patent expiry. *International Journal of Medical Marketing*, 4(1), 74–77.
8. Carone, G., Schwierz, C., & Xavier, A. (2012). Cost containment policies in public pharmaceutical spending in EU. *European Economy, Economic Papers 461*. Najdeno 12. oktobra 2015 na spletnem naslovu [http://ec.europa.eu/economy\\_finance/publications/economic\\_paper/2012/pdf/ecp\\_461\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2012/pdf/ecp_461_en.pdf)
9. Caves, R. E., Whinston, M. D., & Hurwitz, M. A. (1991). Patent expiration, entry, and competition in the U. S. pharmaceutical industry. *Brookings Papers on Economic Activity Microeconomics*, 1–66.
10. CEEOR. (2015). *Odnos zdravnikov in farmacevtov do sodobnih tehnologij* (interno gradivo). Ljubljana: GlaxoSmithKline.
11. Chandon, P. (2003). Innovative marketing strategies after patent expiry: The case of GSK's antibiotic Clamoxyl in France. *International Journal of Medical Marketing*, 4(1), 65–73.
12. Danzon, P. M., & Chao, L. (2000). Does regulation drive out competition in pharmaceutical markets? *J Law Econ*, 43(2), 311–357.

13. Danzon, P. M., & Furukawa, M. F. (2011). Cross-National Evidence on Generic Pharmaceuticals: Pharmacy vs. Physician-Driven Markets. *Delovni dokument NBER*, št. 17226. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.nber.org/papers/w17226>
14. Danzon, P. M., & Ketcham, J. D. (2003). Reference Pricing of Pharmaceuticals for Medicare: Evidence from Germany, the Netherlands, and New Zealand. *Delovni dokument NBER*, št. 10007. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.nber.org/papers/w10007>
15. Danzon, P. M., & Liu, H. (1997). *Reference pricing and physician drug budgets: The German experience in controlling pharmaceutical expenditures*. Delovni dokument. Filadelfija: University of Pennsylvania, Wharton School.
16. DiMasi, J. A., & Grabovski, H. G. (2007). The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech different? *Managerial and Decision Economics*, 28, 469–479.
17. Drummond, M., Jönsson, B., & Rutten, F. (1997). The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health Policy*, 40(3), 199–215.
18. Espin, J., & Rovira, J. (2007). Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. Najdeno 25. junija na spletnem naslovu [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/study\\_pricing\\_2007/andalusian\\_school\\_public\\_health\\_report\\_pricing\\_2007\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/study_pricing_2007/andalusian_school_public_health_report_pricing_2007_en.pdf)
19. European Commission. (2009). Pharmaceutical Sector Inquiry. Final Report. Najdeno 10. maja 2015 na spletnem naslovu [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff\\_working\\_paper\\_part1.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf)
20. European Commission. (2010). Joint Report on Health Systems. *European Economy. Occasional Papers*, 74. Najdeno 25. junija na spletnem naslovu [http://ec.europa.eu/economy\\_finance/publications/occasional\\_paper/2010/pdf/ocp74\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/occasional_paper/2010/pdf/ocp74_en.pdf)
21. European Commission. (2012). The 2012 Ageing Report – Economic and budgetary projections for the 27 EU Member States (2010–2060). *European Economy*, 2.
22. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA. (2010). The Pharmaceutical Industry in Figures. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu [http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia\\_industry\\_in\\_figures\\_2010-20100611-001-en-v1.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia_industry_in_figures_2010-20100611-001-en-v1.pdf)
23. Ferlič-Žgajnar, B. (2012, 6. februar). Zdravila: Pravilnik za nevarno varčevanje. *Delo*. Najdeno 25. junija 2015 na spletnem naslovu <http://www.delo.si/zgodbe/ozadja/zdravila-pravilnik-za-nevarno-varcevanje.html>
24. *Forbes – Pfizer Profits Halved As Lipitor Comes Off Patent*. Najdeno 27. oktobra na spletnem naslovu <http://www.forbes.com/sites/greatspeculations/2012/01/31/pfizer-profits-halved-as-lipitor-comes-off-patent/>
25. Frank, R. G., & Salkever, D. S. (1992). Pricing, Patent Loss and the Market for Pharmaceuticals. *Southern Economic Journal*, 59, 165–179.
26. Frank, R. G., & Salkever, D. S. (1997). Generic Entry and Pricing of Pharmaceuticals. *Journal of Economics and Management Strategy*, 6(1), 75–90.

27. Fras Z., & Jug, B. (2012). Pregled in poudarki ESC/EAS smernic za obravnavo dislipidemij 2011. *Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja, Zbornik prispevkov* (str. 39–58). Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije.
28. Fürst, J., & Samaluk, V. (2013). Predpisovanje zdravil za srčnožilne bolezni v Sloveniji. *Farm vestn*, 64, 39–43.
29. Galizzi, M. M., Ghislandi, S., & Miraldo, M. (2011). Effects of Reference Pricing in Pharmaceutical Markets. *Pharmacoeconomics*, 29(1), 17–33.
30. Garattini, L., & Ghislandi, S. (2006). Off-patent drugs in Italy: a short-sighted view? *European Journal of Health Economics*, 7, 79–83.
31. *Generic Medicines*. Najdeno 25. oktobra 2015 na <http://www.egagenerics.com/index.php/generic-medicines/introduction>
32. Ghislandi, S., Krulichova, I., & Garattini, L. (2005). Pharmaceutical policy in Italy: Towards a structural change? *Health Policy*, 72, 53–63.
33. Giuliani, G., Selke, G., & Garattini, L. (1998). The German experience in reference pricing. *Health Policy*, 44, 74–85.
34. Glaeske, G., Schicktanz, C., & Janhsen, K. (2009). *GEK-Arzneimittel-Report 2009*. St. Augustin: Asgard.
35. Grabowski, H. G., & Kyle, M. (2007). Generic competition and market exclusivity periods in pharmaceuticals. *Managerial and Decision Economics*, 28, 491–502.
36. Grabowski, H. G., & Vernon, J. M. (1992). Brand loyalty, entry, and price competition in pharmaceuticals after the 1984 drug act. *Journal of Law and Economic*, 35, 331–350.
37. Gross, P. F., & Fortescue, R. (1997). Therapeutic pricing for prescribed medicines in Australia: review of similar reforms internationally and likely impact of the Government's 1997/98 budget proposals. *Health Economics Monograph 70*. Sydney: Institute of Health Economics and technology Assessment.
38. *Holesterol – ezdravje*. Najdeno 28. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.ezdravje.com/srce-in-zilje/holesterol/?s=vse>
39. Hollis, A. (2003). The Anti-Competitive Effects of Brand-Controlled 'pseudo-Generics' in the Canadian Pharmaceutical Market. *Canadian Public Policy*, 29, 21–31.
40. Hren, R. (2013). Impact of the Pharma Economic Act on Diffusion of Innovation and Reduction of Costs in the Hungarian Prescription Drug Market (2007–2010). *Value in Health regional*, 2, 290–299.
41. Hudson, J. (2000). Generic Take-up in the Pharmaceutical Market following Patent Expiry – A Multi-Country Study. *International Review of Law and Economics*, 20, 205–221.
42. Hurwitz, M., & Caves, R. (1988). Persuasion or Information? Promotion and the Shares of Brand Name and Generic Pharmaceuticals. *Journal of Law and Economics*, 31(2), 299–320.
43. Huttin, C. (1992). *La régulation des prix du médicament en Allemagne* (interno gradivo). Bruselj: Evropska komisija.

44. IMS Health Slovenija. (2015). *Informacijski sistem o prometu z zdravili* (računalniški program). Ljubljana: IMS Health Slovenija.
45. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. (2015). *Predstavitev področja cene zdravil*. Najdeno 28. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.jazmp.si/cenezdravil/>
46. Jones, B. (2012, 31. januar). Loss of Lipitor patent cuts Pfizer net income almost in half. *Usatoday*. Najdeno 19. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://usatoday30.usatoday.com/money/companies/earnings/story/2012-01-31/pfizer/52898124/1>
47. *Kaj prinaša napovedana reforma zdravstvenega varstva?* Najdeno 28. novembra 2015 na spletnem naslovu <https://www.rtv slo.si/zdravje/novice/kaj-prinasa-napovedana-reforma-zdravstvenega-varstva/367715>
48. Kaló, Z., Muszbek, N., Bodrogi, J., & Bidló, J. (2007). Does therapeutic reference pricing always result in cost-containment? The Hungarian evidence. *Health Policy*, 80(3), 402–412.
49. Kanavos, P., Costa-Font, J., & Seeley, E. (2008). Competition in off-patent drug markets: issues, regulation and evidence. *Economic Policy*, 23, 499–544.
50. Karamehic, J. (2013). Financial Aspects and the Future of the Pharmaceutical Industry in the United States of America. *Mater Sociomed*, 25(4), 286–290.
51. Keber, I. (2007). Zdravljenje zvečanih krvnih maščob. V A. Žemva (ur.), *Zdravila za srce in ožilje* (str. 43–54). Ljubljana: Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije.
52. Kogovšek Vidmar, T. (2005). *European Systems of Health Insurance, Pharmaceutical Market in Slovenia and Financing of Prescription Medicines. Pharmaceutical Network and the Position of Slovenian Public Health Care Institutions*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.
53. Kos, M. (2015). Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farm vest*, 66, 239–244.
54. Leffler, K. B. (1981). Persuasion or Information? The Economics of Prescription Drug Advertising. *Journal of Law and Economics*, 24(1), 45–74.
55. Levy, R. A. (1992). Prescription Cost Sharing. Economic and Health Impacts, and Implications for Health Policy. *Pharmacoeconomics*, 2(3), 219–237.
56. Lichtenberg, F. R. (2004). The Expanding Pharmaceutical Arsenal in the War on Cancer. *Delovni dokument NBER št. 10328*. Najdeno 27. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.nber.org/papers/w10328>
57. Lopez-Casasnovas, G., & Puig-Junoy, J. (2000). Review of the literature on reference pricing, Health Policy. *Elsevier*, 54(2), 87–123.
58. Lozano, R. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2095–2128.
59. Maassen, B. M. (1996). *Reimbursement of Medicinal Products: Law, Administrative Practice and Economics of the German Reference Price System*. Zellik: CNE.

60. Maassen, B. M. (1998). Reimbursement of Alledicinal Products: The German Reference Price System-Law, Administrative Practice and Economics. *Cuadernos de Derecho Europeo Farmaceutico*, 8, 69–100.
61. Magazzini, L., Pammolli, F., & Riccaboni, M. (2004). Dynamic Competition in Pharmaceuticals: Patent Expiry, Generic Penetration, and Industry Structure. *European Journal of Health Economics*, 5(2), 175–182.
62. Maio, V., & Manzoli, L. (2002). The Italian Health Care System: W.H.O. Ranking Versus Public Perception. *P&T*, 27(6), 301–308.
63. Marđetko, N., & Kos, M. (2015). Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. *Farm vestn*, 66, 231–237.
64. Mark Trend Research. (1998). *Reference Based Pricing Study*, 083. Vancouver: Mark Trend Research.
65. Masson, A., & Steiner, R. L. (1985). *Generic Substitution and Prescription Prices: The Economic Effects of State Drug Laws*. Washington: Bureau of Economics, Federal Trade Commission.
66. Matos, U. (2002, 5. februar). Monopol nad zdravjem. Farmaceutvske multinacionalke v boju za prevlado ne izbirajo sredstev. *Mladina*. Najdeno 29. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.mladina.si/93821/monopol-nad-zdravjem/>
67. Moreno-Torres, I., Puig-Junoy, J., & Borrell, J. R. (2009). Generic entry into the regulated Spanish pharmaceutical market. *Review of Industrial Organization*, 34, 373–388.
68. Morton, F. M. S. (2000). Barriers to Entry, Brand Advertising, and Generic Entry in the US Pharmaceutical Industry. *International Journal of Industrial Organization*, 18, 1085–1104.
69. Mossialos, E. (1998). Pharmaceutical Pricing, Financing and Cost Containment in the European Union Member States. V R. Leidl (ur.), *Health Care and its Financing in the Single European Market* (str. 85–113). Amsterdam: IOS Press.
70. Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj – OECD. (2007). Health at a glance 2007. *OECD indicators*. Pariz: OECD.
71. Pearce, J. A. (2006). How companies can preserve market dominance after patents expire. *Long Range Planning* 39, 71–78.
72. Pečar-Čad, S., & Hribovšek, T. (2012). *Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011*. Ljubljana: IVZ.
73. Petek Šter, M. (2012). Epidemiologija in smernice zdravljenja kroničnih bolezni. *Farm vestn*, 63, 207–208.
74. Podnar, K., Molj B., & Golob, U. (2007). How Reference Pricing for Pharmaceuticals Can Increase Generic Share of Market: The Slovenian Experience. *Journal of Public Policy & Marketing*, 26(2), 89–101.
75. Poplas Susič, T. (2010). Zdravniki družinske medicine in generično predpisovanje zdravil. *Farm vest*, 61, 142–126.
76. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. *Uradni list RS* št. 32/2015.

77. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. *Uradni list RS* št. 35/2013.
78. Puig-Junoy, J. (2005). *The Public Financing of Pharmaceuticals: An economic approach*. Cheltenham: Edward Elgar.
79. Puig-Junoy, J. (2007). The impact of generic reference pricing interventions in the statin market. *Health Policy*, 84, 14–29.
80. Puig-Junoy, J. (2010). The impact of European pharmaceutical price regulation on price competition: a review. *Pharmacoeconomics*, 28, 649–663.
81. *Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2014*. Najdeno 28. oktobra 2015 na spletnem naslovu <http://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001>
82. Roger, V. L., et al. (2011). Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 123(4), e18–e209.
83. Roger, V. L., et al. (2012). Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), e2–e220.
84. Saha, A, Grabowski, H. G., Birnbaum, H., Greenberg, P., & Bizan, O. (2006). Generic competition in the U.S. pharmaceutical industry. *International Journal of the Economics of Business*, 13, 15–38.
85. Scherer, F. M. (1993). Pricing, Profits, and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Perspectives*, 7(3), 97–115.
86. Scherer, F. M., & Ross, D. (1990). *Industrial Market Structure and Economic Performance*, 3. izd. Boston: Houghton Mifflin.
87. Scherer, F.M. (2004). The Pharmaceutical Industry – Prices and Progress. *The New England Journal of Medicine*, 351, 927–932.
88. Schneeweiss, S., Schöffski, O., & Selke, G. W. (1998). What is Germany's experience on reference based drug pricing and the etiology of adverse health outcomes or substitution. *Health Policy*, 44, 253–260.
89. Schulenburg, J. M. G., & Schöffski, O. (1993). *Implications of the Structural Reform of Healthcare Act on the referral and hospital admission practice of primary care physicians*, Discussion Paper No. 34. Hanover: University of Hanover.
90. Schwartzman, D. (1976). *Innovation in the pharmaceutical industry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
91. Scott Morton, F. (2000). Barriers to Entry, Brand Advertising and Generic Entry in the U.S. Pharmaceutical Industry. *International Journal of Industrial Organization*, 18, 1085–1104.
92. Scott Morton, F. M. (1999). Entry decisions in the generic pharmaceutical industry. *The RAND Journal of Economics*, 30(3), 421–440.
93. Selke, G. (1994). Reference price systems in the European Community. V E. Mossialos, C. Ranos & B. Abel-Smith (ur.), *Cost Containment Pricing and Financing of Pharmaceuticals in the European Community: The Policy-Makers' View* (str. 147–160). Atene: LSE Health and Pharmetrica.
94. Sheridan, D., & Attridge, J. (2006). The Impact of Therapeutic Reference Pricing on Innovation in Cardiovascular Medicine. *Pharmacoeconomics*, 24(2), 35–54.

95. Simoens, S. (2006). Sustaining generic medicines markets in Europe. *J Generic Med*, 3(4), 257–68.
96. Simoens, S. (2008). Trends in generic prescribing and dispensing in Europe. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 1(4), 497–503.
97. Stargardt, T. (2010). The impact of reference pricing on switching behaviour and healthcare utilisation: the case of statins in Germany. *The European Journal of Health Economics*, 11(3), 267–277.
98. Statistični urad Republike Slovenije. (2010). *Izdatki in viri financiranja zdravstvenega varstva, Slovenija, 2003–2010*. Najdeno 10. maja 2015 na spletnem naslovu [http://www.stat.si/novica\\_prikazi.aspx?id=4776](http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=4776)
99. Statistični urad Republike Slovenije. (2015). *Prebivalstvo, Slovenija, 1. januar 2015*. Najdeno 28. novembra 2015 na spletnem naslovu <http://www.stat.si/statweb/prikazi-novico?id=5148&idp=17&headerbar=15>
100. Statman, M. (1981). The Effect of Patent Expiration on the Market Position of Drugs. V R. B. Helms (ur.). *Drugs and Health: Economic Issues and Policy Objectives* (str. 140–151). Washington: American Enterprise Institute.
101. Šabovič, M. (2005). Pristop k bolniku s hiperlipidemijo. *Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje: zbornik predavanj, VII. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.–15. oktober 2005* (str. 33–37). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD.
102. Termin, P. (1980). *Taking your medicine: Drug regulations in the United States*. Cambridge: Harvard University Press.
103. Thomas, M. C., Mann, J., & Williams, S. (1998). The impact of reference pricing on clinical lipid control. *New Zealand Journal of Medicine*, 292–294.
104. Urad Vlade Republike Slovenije za makroekonomske analize in razvoj. (2014). *Izdatki za zdravstvo*. Najdeno 28. novembra 2015 na spletnem naslovu [http://www.umar.gov.si/fileadmin/user\\_upload/publikacije/pr/2014/IV/4\\_8.pdf](http://www.umar.gov.si/fileadmin/user_upload/publikacije/pr/2014/IV/4_8.pdf)
105. Valicon. (2012). *Testiranje odnosa do doplačil in percepcija zdravila* (interno gradivo). Ljubljana: AstraZeneca.
106. Vodopivec-Jamšek, V. (2005). Pristop k bolniku s hiperlipidemijo. *Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje: zbornik predavanj, VII. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.–15. oktober 2005* (str. 21–28). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD.
107. Woodfield, A., Fountain, J., & Borren, P. (1997). *Money and Medicines: An Economic Analysis of Reference Pricing and Related Public-sector Cost-containment Systems for Pharmaceuticals with Special Reference to New Zealand*. Christchurch: Orca Publishing.
108. Zakon o zdravilih. *Uradni list RS št. 31/06, 45/08 in 17/14-ZZdr-2*.



109. Zammit-Lucia, J., & Dasgupta, R. (1995). Reference pricing. The European experience, *Health Policy Review*, paper N. 10. London: St Mary's Hospital Medical School.
110. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2013). Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil zaviralcev protonske črpalke. *Recept*, 11(1), 4–5. Najdeno 20. novembra 2015 na spletnem naslovu [http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/fe66d7718f7bc520c1257be8003bc927/\\$FILE/bilten%20Recept\\_%C5%A1t.%201\\_2013\\_24.%209.%202013.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/fe66d7718f7bc520c1257be8003bc927/$FILE/bilten%20Recept_%C5%A1t.%201_2013_24.%209.%202013.pdf)
111. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2014). Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil z lokalnim delovanjem za zdravljenje glavkoma. *Recept*, 12(2), 2–7. Najdeno 20. novembra 2015 na spletnem naslovu [http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/a9851c577ff40f86c1257d950038a845/\\$FILE/Bilten%20Recept%20%C5%A1t.%202\\_20.11.2014.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/a9851c577ff40f86c1257d950038a845/$FILE/Bilten%20Recept%20%C5%A1t.%202_20.11.2014.pdf)
112. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (2015). Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil. Najdeno 25. junija 2015 na spletnem naslovu [https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila\\_zivila/terapevstke\\_skupine!/ut/p/b0/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOJNDF093Y39DTwtLN0MDBwNwjxC3AIsjQzcjfQLsh0VAWWKy\\_Q!/](https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/terapevstke_skupine!/ut/p/b0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOJNDF093Y39DTwtLN0MDBwNwjxC3AIsjQzcjfQLsh0VAWWKy_Q!/)
113. Zupanek, T. (2014). *Presečna raziskava dogovorjenih cen zdravil v Republiki Sloveniji* (magistrska naloga). Ljubljana: Fakulteta za farmacijo.
114. Zweifel, P., & Crivelli, L. (1996). Price Regulation of Drugs: Lessons from Germany. *Journal of Regulatory Economics*, 10, 257–273.