

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ČAČILO

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ČAČILO

**Dostopnost pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji
in izbranih evropskih državah**

**Patient access to medicines for rare diseases in Slovenia and selected
European countries**

UNIFORM MASTER'S STUDY PROGRAMME PHARMACY

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kosa.

Iskreno se zahvaljujem izr. prof. dr. Mitji Kosu za pomoč, strokovne nasvete in usmerjanje pri pisanju naloge. Posebna zahvala gre asistentki Andreji Detiček, mag. farm. za prijaznost, dobro voljo in nesebično pomoč ter doc. dr. Igorju Locatelliju za dodatne strokovne nasvete. Hvaležna sem, da sem lahko opravila magistrsko nalogo na Katedri za socialno farmacijo.

Zahvala gre tudi članoma komisije prof. dr. Julijani Kristl in doc. dr. Izidorju Sosiču za pregled magistrske naloge ter akad. prof. dr. Zinki Zorko za lektoriranje.

Nenazadnje bi se zahvalila družini in vsem, ki so mi bili v podporo in so verjeli vame tekom študija.

Zahvaljujemo se AstraZeneca UK Limited, podružnici v Sloveniji, ki nam je omogočila dostop do podatkovne baze IMS MDART.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kosa.

Tina Čačilo

Vsebina

1. Uvod.....	1
2. Redke bolezni in zdravila za njihovo zdravljenje	2
2.1. Zdravila za zdravljenje redkih bolezni.....	2
2.2. Pridobitev statusa zdravila sirote	3
2.3. Umeščanje zdravil za zdravljenje redkih bolezni v zdravstvene sisteme držav	4
2.3.1. Cene in finančni učinki zdravil za zdravljenje redkih bolezni	5
2.3.2. Vrednotenje in merila za vrednotenje zdravil za zdravljenje redkih bolezni	7
3. Razpoložljivost in dostopnost do zdravil za zdravljenje redkih bolezni	12
3.1. Vrednotenje in financiranje zdravil v Sloveniji	12
4. Namen	15
5. Metode.....	16
5.1. Način analize števila in indikacijskih področij zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Evropi.....	16
5.2. Način analize časa do prve kontinuirane uporabe zdravil za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah	17
5.3. Način analize porabe sredstev za razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah.....	17
5.3.1. Način analize vseh zdravil.....	17
5.3.2. Način analize zdravil, ki so razpoložljiva v vseh državah	19
5.4. Ugotavljanje razpoložljivosti zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji in njihov status v slovenskem zdravstvenem sistemu	20
6. Rezultati	21
6.1. Analiza števila in indikacijskih področij zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Evropi.....	21
6.2. Analiza časa do prve kontinuirane uporabe zdravil za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah.....	28

6.3. Analiza porabe sredstev za razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah.....	32
6.3.1. Analiza vseh zdravil.....	32
6.3.2. Analiza zdravil, ki so razpoložljiva v vseh državah.....	34
6.4. Razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji in njihov status v slovenskem zdravstvenem sistemu	38
7. Razprava.....	44
7.1. Zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Evropi.....	44
7.2. Razpoložljivost, čas razpoložljivosti in stroški za zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih evropskih državah	44
7.3. Razpoložljivost, čas razpoložljivosti in stroški za zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji	54
8. Sklep.....	57
9. Literatura	58

Kazalo slik

Slika 1: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, s statusom sirote in brez statusa sirote, razdeljeno glede na leto pridobitve dovoljenja za promet.	21
Slika 2: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, razdeljenih glede na 1. nivo ATC klasifikacijskega sistema.	22
Slika 3: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote in brez statusa sirote, razdeljena na 2. nivoju L skupine ATC klasifikacijskega sistema.	23
Slika 4: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni (s statusom sirote in brez statusa) v Evropi in 12 evropskih državah.	28
Slika 5: Mediane zdravil s statusom sirote in brez statusa za 12 evropskih držav.	30
Slika 6: Število zdravil, ki so jih države omogočile med prvimi izmed vseh 12 evropskih držav.	32
Slika 7: Strošek v EUR na prebivalca za zdravila za redke bolezni v posameznem letu, od 2011 do 2015, za 12 evropskih držav.	33
Slika 8: BDP na prebivalca v SKM (indeks EU28=100), število zdravil za zdravljenje redkih bolezni v kontinuirani uporabi in velikost populacije v 12 evropskih državah v letu 2014. Velikost populacije je predstavljena z velikostjo mehurčka.	34
Slika 9: Strošek v EUR na prebivalca za 20 skupnih zdravil za redke bolezni v posameznem letu, od 2011 do 2015, za 12 evropskih držav.	36
Slika 10: Strošek v EUR na prebivalca za vsa zdravila za redke bolezni v letu 2014 za 12 evropskih držav.	37
Slika 11: Strošek v EUR na prebivalca za 20 skupnih zdravil v letu 2014 za 12 evropskih držav.	37

Kazalo preglednic

Preglednica I: Zakonodaja, pravila in predpisi za zdravila sirote in druga zdravila za zdravljenje redkih bolezni v 12 evropskih državah.	9
Preglednica II: Ekonomski in demografski podatki za države, uporabljeni za uteževanje podatkov o vrednostni prodaji zdravil za zdravljenje redkih bolezni. EU28 se nanaša na 28 držav, ki so članice Evropske unije.	19
Preglednica III: Seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet. Dodana je učinkovina, ATC-koda in prisotnost oziroma odsotnost zdravila v IMS MDART podatkovni bazi, pri čemer smo zdravilo iskali pod lastniškim imenom ali pod imenom učinkovine.	24
Preglednica IV: Seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet. Dodana je učinkovina, ATC-koda in prisotnost oziroma odsotnost zdravila v IMS MDART podatkovni bazi, pri čemer smo zdravilo iskali pod lastniškim imenom ali pod imenom učinkovine.	26
Preglednica V: Povprečni časi in mediane zdravil s statusom sirote in brez statusa v 12 evropskih državah.	31
Preglednica VI: Seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote, ki so bila razpoložljiva v vseh primerjanih evropskih državah. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet, ATC-kodo in indikacijo.	35
Preglednica VII: Seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa sirote, ki so bila razpoložljiva v vseh primerjanih evropskih državah. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet, ATC-kodo in indikacijo.	35
Preglednica VIII: Seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po ATC klasifikaciji.	39
Preglednica IX: Seznam ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po ATC klasifikaciji.	42

Povzetek

V Evropi velja za redko bolezen tista, ki prizadene največ 5 na 10 000 oseb. Vse redke bolezni skupaj prizadevajo 6-8 % evropskega prebivalstva. Zdravil za večino redkih bolezni ni, obstoječa pa so izredno draga. Njihovo umeščanje v zdravstvene sisteme posameznih držav predstavlja izziv zaradi visokih cen, dokazov o učinkovitosti, ki temeljijo na majhnem številu pacientov vključenih v klinične raziskave ter hkrati velike potrebe pacientov po teh zdravilih. Namen naloge je ovrednotiti dostopnost pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005-2014, v Sloveniji in 11 izbranih evropskih državah. Dostopnost smo ovrednotili s številom umeščenih zdravil, časom prve uporabe ter s porabo sredstev zanje. Seznam zdravil za redke bolezni smo pridobili na portalu Orphanet, podatke o vrednostni prodaji pa v mednarodni podatkovni bazi IMS MDART (Market Data Analysis & Reporting Tool). Ugotovili smo, da različni sistemi umeščanja in oblikovanja cen ter proračuni držav močno vplivajo na razlike v dostopnosti do zdravil za redke bolezni med državami. Največ zdravil je v uporabi v Nemčiji (102), Združenem kraljestvu (95) in na Švedskem (89). Hkrati te države zdravila tudi najhitreje umeščajo. Največ sredstev so zanje namenili v letu 2015 v Nemčiji, Švici in Franciji. V Sloveniji imamo v kontinuirani uporabi 53 zdravil za redke bolezni, ki so večinoma v celoti krita iz javnih sredstev. Razpoložljiva zdravila smo umestili kasneje kot večina drugih držav (mediana 1,38 leta), vendar zanje namenimo primerljivo veliko sredstev kot nekateri večji evropski trgi zdravil. Zaključimo lahko, da je dostop do zdravil za redke bolezni v Sloveniji dober.

Ključne besede: redke bolezni, zdravila sirote, dostop do zdravil, Slovenija

Abstract

A rare disease is one that affects no more than 5 in 10 000 people in Europe. Due to large number of rare diseases, 6-8 % of European inhabitants are affected. The number of medicines for rare diseases is low and those that exist are very expensive. Incorporating them into a healthcare system represents a challenge due to high prices, limited effectiveness evidence because of small number of patients involved in clinical trials and high patient need. The aim of this study is to evaluate patient access to medicines for rare diseases authorized between 2005-2014 in Slovenia and 11 other European countries. Access was assessed by the number of medicines, time to first use and value of sales in each country. The Orphanet list of medicines for rare diseases was used and value sales data were obtained from the IMS MDART database (Market Data Analysis & Reporting Tool). We found that differences in reimbursement and financial possibilities of each country significantly affect the access to these medicines. The highest numbers of medicines were found in Germany (102), United Kingdom (95) and Sweden (89). These countries were also the fastest in initiating their continuous use. The most resources on these medicines in 2015 were spent in Germany, Switzerland and France. In Slovenia, 53 medicines are in continuous use which are mainly also 100 % reimbursed. Slovenia took more time to enable their use than other countries (median 1,38 years). However, a comparable amount of resources was spent on them in Slovenia than in some larger European markets. We can conclude that Slovenia provides good access to medicines for rare diseases.

Key words: rare diseases, orphan medicines, patient access to medicines, Slovenia

Seznam okrajšav

AIFA – Italijanska agencija za zdravila (*it. Agenzia Italiana de Farmaco*)

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija

BDP – bruto domači proizvod

CP – centralizirani postopek

EU – Evropska unija

EU28 – 28 evropskih držav, ki so članice Evropske unije

EUR – euro

EURORDIS – Evropska organizacija za redke bolezni (*ang. European Organisation for Rare Diseases*)

HTA – vrednotenje zdravstvenih tehnologij (*ang. Health Technology Assessment*)

ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (*ang. incremental cost-effectiveness ratio*)

IQWiG - Inštitut za kvaliteto in ekonomsko učinkovitost v zdravstvenem sistemu (*nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG*)

NDC – najvišja dovoljena cena

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

SKM – standard kupne moči

USD – ameriški dolar

ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1. Uvod

V skladu z Evropsko zakonodajo morajo zdravila pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom (1). Postopki za pridobitev dovoljenja za promet v Evropski uniji (EU) so nacionalni postopek, centralizirani postopek, postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek (1). Nacionalni postopek za pridobitev dovoljenja za promet v EU se uporablja za zdravila, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v zadevni državi članici (1). Postopek medsebojnega priznavanja je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku izdaje dovoljenja za promet in ki bodo na trgu v več kot eni državi članici EU (1). Omenjeni postopek se začne z nacionalnim postopkom pridobivanja dovoljenja za promet v referenčni državi, ki jo izbere predlagatelj (2). Ostale države članice na pobudo imetnika dovoljenja za promet ali na lastno pobudo nato kasneje priznajo to ovrednotenje (2). Decentralizirani postopek se začne hkrati v referenčni in v zadevnih državah članicah EU (3). Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v EU in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU (3). Centralizirani postopek (CP) za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so uvedli leta 1995 (4). Dovoljenje za promet z zdravilom, pridobljenim po tem postopku, velja v vseh državah EU in tudi v državah, ki niso članice EU in so del Evropskega gospodarskega prostora (Islandija, Lihtenštajn in Norveška) (5). CP je pomembno prispeval k zmanjšanju časovne razlike v razpoložljivosti zdravil pacientom v državah članicah EU (5). Po CP proizvajalec predloži vlogo za pridobitev dovoljenja za promet na Evropsko agencijo za zdravila, kjer jo oceni Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (4).

Od 20. maja 2004 je pridobitev dovoljenja za promet po CP obvezna za vsa zdravila, ki so proizvedena z biotehnološkimi procesi, za zdravila sirote in za vsa zdravila, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino in so namenjena zdravljenju sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, raka, nevrodegenerativnih bolezni ali sladkorne bolezni (4). CP za pridobitev dovoljenja za promet je za omogočanje dostopa pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni izrednega pomena (5).

2. Redke bolezni in zdravila za njihovo zdravljenje

V Evropi govorimo o redki bolezni, če ta prizadene 5 na 10 000 oseb ali manj (6–9). Znanih je več kot 6 000 takšnih bolezni, zaradi spodbujanja raziskav na tem področju pa se nenehno odkrivajo tudi nove (6,10). Redke bolezni so v glavnem resne, kronične in progresivne in običajno zahtevajo doživljenjsko zdravljenje (10). Večino (približno 80 %) predstavljajo bolezni genetskega izvora, ki se pojavijo pri 3-4 % rojstev (6). Za kar dobri dve tretjini do sedaj znanih redkih bolezni (med 4 000 do 5 000) ni ustrezne terapije, hkrati pa za njimi trpi med 6 % do 8 % (27 do 36 milijonov) evropskega prebivalstva (6). Večine redkih bolezni tako še zmeraj ni moč pozdraviti, vendar lahko s primerno terapijo in medicinsko oskrbo izboljšamo kakovost življenja bolnikov in podaljšamo njihovo pričakovano življenjsko dobo (11).

Zaradi naraščanja znanja o redkih boleznih sta nastali računalniško podprta baza podatkov o redkih boleznih Orpha.net, ki jo vodi konzorcij 35 držav, in nevladna mednarodna organizacija bolnikov z redkimi boleznimi EURORDIS (*ang. European Organisation for Rare Diseases*) (7,12,13). Orpha.net in EURORDIS vzpodbujata raziskave in razvoj ter ozaveščanje strokovnjakov, bolnikov in širše javnosti o redkih boleznih (12,13). Na njunih spletnih straneh je zbrano strokovno in poljudno znanje o redkih boleznih, na portalu Orpha.net je na voljo tudi posodobljen seznam zdravil za redke bolezni v Evropi (12–14).

2.1. Zdravila za zdravljenje redkih bolezni

Za redke bolezni se je uveljavil izraz »bolezni sirote« (*ang. »orphan diseases«*) zaradi majhnega števila obolelih (8). Zdravila za njihovo preprečevanje, diagnosticiranje in zdravljenje se tako imenujejo »zdravila sirote« (*ang. »orphan medicines«*) (8). Večina obolenj, za katera so proizvodi pridobili oznako zdravil sirot, prizadene 1-3 osebe na 10 000 prebivalcev v EU (7). Vendar pa se izraz »zdravilo sirota« v evropskem prostoru najpogosteje nanaša le na specifičen del zdravil za zdravljenje redkih bolezni, in sicer tistih, ki so pri Evropski agenciji za zdravila pridobila takšen status (8). Status zdravila sirote je pomemben predvsem za proizvajalce omenjenih zdravil, saj z njim pridobijo določene ugodnosti pri razvoju in trženju zdravila (6). Poleg »zdravil sirot« obstajajo tudi zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki statusa zdravila sirote nimajo, ker ne izpolnjujejo pogojev zanj ali ker proizvajalec zanj ni zaprosil (14,15).

2.2. Pridobitev statusa zdravila sirote

Prvi pogoj za pridobitev statusa »zdravila sirote« je, da mora biti zdravilo namenjeno zdravljenju redke bolezni, ki je življenjsko ogrožajoča, resno izčrpavajoča ali je huda kronična bolezen (16,17). Naslednji pogoj je, da mora zdravilo predstavljati edino možnost diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja neke redke bolezni ali pa mora imeti v primerjavi z že obstoječim standardom oskrbe (z zdravilom, postopkom) bistvene prednosti za bolnika (17). V skladu z evropsko uredbo št. 141/2000 lahko oznako »zdravil sirot« dobijo zgolj zdravila, namenjena uporabi pri ljudeh (16). Zdravila, ki so označena kot sirote, so vpisana v register zdravil sirot Evropske skupnosti (6). Vlogo za pridobitev statusa sirote pregleda znanstveni odbor za zdravila sirote pri Evropski agenciji za zdravila (6). Za dodelitev statusa lahko podjetje zaprosi že med samim razvojem zdravila (17). Pridobitev statusa in s tem ugodnosti tako spodbuja farmacevtsko industrijo, da sploh razvija zdravila za zdravljenje redkih bolezni (6). Pod običajnimi tržnimi pogoji namreč ne bi prišlo do povrnitve stroškov raziskav in razvoja teh zdravil zaradi majhnega števila bolnikov s temi boleznimi (9). Postopek od odkritja nove molekule do njenega trženja je dolg (v povprečju 10 let), drag (več 10 milijonov evrov) in negotov (na 10 testiranih molekul ima mogoče zgolj ena terapevtski učinek) (18).

Evropska zakonodaja na področju zdravil sirot je s tem usmerjena v reševanje izzivov, kot so previsoki stroški razvoja zdravil in omejenih možnosti dobička proizvajalcev teh zdravil zaradi manjše velikosti trga za posamezno redko bolezen (9). Poleg možnosti dodelitve statusa zdravila sirote vključuje še druge mehanizme za spodbujanje raziskav, razvoja in trženja zdravil sirot, kot so na primer davčne olajšave za stroške raziskav (9). Vendar pa so za proizvajalca še vedno najboljša možnost ugodnosti, vezane na pridobitev statusa zdravila sirote (18). Proizvajalcu so s pridobitvijo statusa omogočeni: 10-letna tržna ekskluzivnost, ki preprečuje odobritev za promet z generičnim zdravilom ali zdravilom z isto indikacijo redke bolezni, brezplačno znanstveno svetovanje pri protokolu za pridobitev dovoljenja za promet in prednostni pregled vloge za pridobitev dovoljenja za promet (15,19). Za zdravilo, ki pridobi status zdravila sirote, mora proizvajalec v nadaljevanju pridobiti tudi dovoljenje za promet z zdravilom, da ga lahko prične tržiti (9). Delež zdravil z veljavnim statusom zdravila sirote, ki pridobi še dovoljenje za promet, pa je majhen in je v obdobju 2000-2010 znašal komaj 10,9 % (9). Za pridobitev dovoljenja za promet je

potrebno predložiti dokumentacijo z dokazi o učinkovitosti in varnosti, to pa je v primeru sirot težje, ker je malo pacientov vključenih v klinične študije (9).

Podelitev dovoljenja za promet z zdravilom še ne pomeni, da bo zdravilo pacientom posameznih evropskih držav tudi na voljo (20). Nadaljnje umeščanje zdravil v zdravstvene sisteme posameznih držav je namreč odvisno od strukture in ureditve zdravstvenega sistema v določeni državi (20).

2.3. Umeščanje zdravil za zdravljenje redkih bolezni v zdravstvene sisteme držav

Sistemi zdravstvenega varstva slonijo na štirih različnih modelih (Semaškov, Beveridgov, Bismarckov in komercialni) (21,22). Za evropski prostor sta danes značilna Beveridgov in Bismarckov model (21,22). Za Beveridgov nacionalni model zdravstvenega varstva velja, da se sredstva zbirajo preko davkov, storitve plačujejo iz proračuna in da ima država glavno vlogo za določitev deleža bruto domačega proizvoda za zdravstvo (21,22). Za Bismarckov model zdravstvenega varstva je ključno z zakonom predpisano obvezno zdravstveno zavarovanje (21,22). Značilni so tako zasebni kot javni ponudniki zdravstvenih storitev, omogočena je bolj fleksibilna poraba sredstev za zdravstvene storitve in manjša arbitrarna vloga države v pogajanjih med partnerji v zdravstvu (21,22). V vseh evropskih državah je zdravstvena oskrba večinoma financirana iz javnih sredstev (21,22). Prav tako v vseh evropskih državah EU predstavljajo stroški za zdravila tretji največji delež izdatkov za zdravstvo, za stroški bolnišnične in ambulantne oskrbe (23). Povezani so s stopnjami BDP na prebivalca, pa tudi s skupnimi zdravstvenimi izdatki, nanje pa vplivajo demografsko stanje in prednostne naloge notranje politike (23). Izdatki za zdravila na prebivalca se po posameznih državah članicah razlikujejo. Nanje vpliva poraba zdravil, razmerje med originalnimi in generičnimi zdravili in njihove cene ter delež cene, ki ga krije nacionalni zdravstveni sistem (23). Delež cene zdravil, ki ga krije nacionalni zdravstveni sistem, je odvisen od umestitve zdravil v sistem javnega zdravja (9,22). Umeščanje zdravil v sistem javnega zdravja in kritje stroškov zdravil iz zdravstvene blagajne veljata za najbolj pomembna dejavnika, ki vplivata na dostop pacientov do zdravil v posameznih evropskih državah in to velja tudi za zdravila za zdravljenje redkih bolezni (9,22).

Na samo umeščanje zdravil v zdravstveni sistem neke države vplivajo različni dejavniki, kot so aktivnosti prijavitelja pri pripravi dokumentacije za nacionalne postopke določanja

cene zdravila, prioritete zdravstvenega varstva in različni pristopi v oblikovanju cene (9,22). Merilo katera zdravila in v kolikšni meri jih krije zdravstveno zavarovanje, sloni na veljavnih merilih za umeščanje zdravil v zdravstveni sistem, ki jih upošteva odločevalni organ države (običajno zavarovalnica). Poleg tega je umeščanje zdravila v sistem odvisno še od postopka ocenjevanja zdravstvenih tehnologij (*ang. Health Technology Assessment, HTA*) in postopkov presoje o višini kritja stroškov za zdravila iz javnih sredstev (9,22). V povezavi s slednjim na končno ceno zdravila na trgu in na višino kritja stroškov zdravljenja iz javnih sredstev vplivajo tudi razni dogovori, kot so t.i. programi usmerjenega privzema (*ang. managed entry agreements*) in drugi programi ter pogajanja med proizvajalcem in plačnikom (9).

Redke bolezni in zdravila zanje predstavljajo visoko prioriteto zdravstvenega varstva v večini evropskih držav v skladu z načelom zagotavljanja solidarnosti v zdravstvu, saj gre za majhno število bolnikov, ki nimajo veliko možnosti zdravljenja svoje redke bolezni (11). Umeščanje teh zdravil je večinoma hitrejše in kriteriji za umestitev so večinoma blažji, vendar se zaradi specifičnosti zdravstvenih sistemov razlikujejo od države do države (22–24).

2.3.1. Cene in finančni učinki zdravil za zdravljenje redkih bolezni

Zdravila za zdravljenje redkih bolezni so v večini primerov izredno draga in lahko predstavljajo tudi strošek v višini 400.000 evrov na pacienta letno (25). Razlogi za tako visoke cene teh zdravil so zlasti visoki vložki farmacevtske industrije v raziskave in razvoj teh zdravil, saj gre za inovativna zdravila, ki so velikokrat pridobljena z naprednimi tehnološkimi postopki (biološka zdravila, tarčna zdravila) (24,25). Končna cena določenega zdravila za zdravljenje redkih bolezni med državami precej variira (9,22,24). Temeljne razlike se že pojavljajo zaradi sistema določanja cen, ki omogoča nadzor nad določanjem začetnih cen (23).

V sistemu prostega določanja cen se cene farmacevtskih proizvodov ob uvedbi lahko določajo brez omejitev in so v popolni pristojnosti proizvajalcev (22,26). Večina zdravil je avtomatično razvrščena na listo zdravil, za katera so stroški kriti v okviru nacionalne socialne zdravstvene sheme (26). Pri tem sistemu pa vendarle obstajajo nekateri mehanizmi regulacije cene, kot je na primer seznam zdravil, za katera zdravstvene zavarovalnice ne povrnejo nakupne cene, določen proračun, ki ga ima na voljo posamezni

zdravnik za zdravila, izdana na recept, in kontrolna meja dobička farmacevtskih družb (26). Takšen sistem poznajo v Združenem kraljestvu (26).

Drugi dve metodi oziroma sistema sta dvostopenjski administrativni sistem in sistem referenčnih cen (26). V dvostopenjskem administrativnem sistemu je določeno zdravilo najprej ocenjeno v okviru njegove farmacevtske enakosti v primerjavi z že obstoječimi zdravili (26). Ta ocena lahko tudi določi odstotek cene, ki jo bo povrnila zdravstvena zavarovalnica (26). Po tem, ko je bilo določeno zdravilo tako razvrščeno, je cena tega zdravila določena s pogajanjem med vlado in proizvajalcem (26).

Sistem referenčnih cen je uvedla večina držav Evropske unije, da bi omejila izdatke za zdravila izdana na podlagi zdravniškega recepta (27). Značilnost tega sistema je, da je določena zgornja meja, do katere zdravstvene zavarovalnice v celoti krijejo ceno zdravila, nad to ceno pa mora razliko do polne cene kriti posameznik sam (28). Sistem referenčnih cen cilja na zniževanje cen zdravil na dva načina, in sicer preko zmanjševanja povpraševanja po dragih zdravilih in z zniževanjem cen zdravil s strani proizvajalcev samih, ker so le-ti soočeni z grožnjo izgube trga (28). Sistem referenčnih cen imajo Nemčija, Italija, Nizozemska, Švedska in Slovenija (28).

Kljub različnim oblikovanjem cen se vse države soočajo z enakim izzivom, to je, kako v okviru omejenih javnih sredstev omogočiti dostop do čim več zdravil za zdravljenje redkih bolezni v čim širšem obsegu (8,29). Pri tem eno samo zdravilo, tudi če je izredno drago, sicer nima pomembnega finančnega učinka na proračun za zdravila (21,28). Z naraščajočim številom zdravil za zdravljenje redkih bolezni pa stroški za ta zdravila močno naraščajo v primerjavi s stroški drugih zdravil (31–33).

Na dostopnost do teh zdravil zato pomembno vplivajo različne oblike pogajanj in dogovorov med proizvajalcem in plačnikom glede končne cene zdravila in glede kritja stroškov zanj iz javnih sredstev (9,22). Poznani so t.i. programi usmerjenega privzema (*ang. managed entry agreements*), ki imajo ključno vlogo pri oblikovanju cen in povračila stroškov za nova zdravila kljub pomanjkanju kliničnih podatkov (34). Programi usmerjenega privzema temeljijo na uspešnosti zdravljenja z zdravilom (pričakovano izboljšanje zdravja) ali na finančnem dogovoru med proizvajalcem in plačnikom (*ang. risk sharing agreements*) (9,34,35). Prva oblika se nanaša na stroškovno učinkovitost zdravila in povezuje uspešnost zdravljenja in povračilo stroškov (9). Če je uspešnost zdravljenja majhna, se zniža cena zdravila, da se ohrani zadovoljujoča stroškovna učinkovitost (9). Druga oblika vključuje dogovor glede omejevanja stroškov (nad določeno vrednostjo se

zdravilo dobi s popustom ali celo brezplačno), omejevanja uporabe (nad določeno količino zdravila se spremeni cena) in dogovor glede trajanja terapije (na primer, da je začetek terapije brezplačen) (9,35).

2.3.2. Vrednotenje in merila za vrednotenje zdravil za zdravljenje redkih bolezni

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (*ang. Health technology assessment – HTA*) je sistematično ocenjevanje lastnosti, učinkov in/ali vplivov zdravstvene tehnologije (36). Vedno večje število držav uvaja HTA za ocenjevanje vrednosti zdravila za posebne indikacije z medicinskega, ekonomskega in socialnega vidika (37). Različne države imajo vzpostavljeno HTA do različne stopnje in lahko imajo oblikovane organe, ki se ukvarjajo s tem (npr. v Združenem kraljestvu), ali pa je HTA del procesa odločanja o kritju stroškov s strani plačnika (29,38).

Med državami obstajajo pomembne razlike v tem, katera merila in kako jih upoštevajo pri vrednotenju zdravil za zdravljenje redkih bolezni (ali le zdravil s statusom sirote) (9,37). Ponekod vrednotenje poteka na popolnoma enak način kot za preostala zdravila, drugod pa imajo ločene načine vrednotenja in/ali financiranja za zdravila za zdravljenje redkih bolezni, kot na primer v Veliki Britaniji, Franciji, Nemčiji idr. (9).

Pri vrednotenju slednjih je merilo stroškovne učinkovitosti zdravljenja z zdravilom velikokrat neupoštevano ali upoštevano na blažji način (9). Rezultat stroškovne učinkovitosti predstavlja prirastek stroškov glede na prirastek učinkovitosti v primerjavi z obstoječim načinom zdravljenja (*ang. Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER*) (37,39). Vrednosti ICER so pri zdravilih za zdravljenje redkih bolezni pogosto zelo visoke, ker je prirastek stroškov veliko večji, kot je prirastek učinkovitosti (40). To hkrati pomeni, da večina teh zdravil presega zastavljene mejne vrednosti, do katerih ima zdravstveni sistem zdravilo za stroškovno učinkovito (40). V Sloveniji je mejna vrednost določena na 25 000 evrov za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (41).

Mnoge države krijejo stroške zdravljenja z zdravili za zdravljenje redkih bolezni iz javnih sredstev, čeprav je vrednost ICER visoko nad zastavljeno mejno vrednostjo in so ta stroškovno neučinkovita (42). To se dogaja zato, ker lahko merilo stroškovne učinkovitosti odtehtajo druga merila, po katerih se zdravilo vrednoti (24,31). Preostala merila so narava (redkost) bolezni in s tem povezano majhno število pacientov, socialna solidarnost, etični

vidik (npr. zagotavljanje enakosti v zdravstvu), pravni vidik (npr. upoštevanje osnovnih človekovih pravic), obstoj terapevtskih alternativ, relativna terapevtska učinkovitost in mnoga druga merila (9,37,43).

Preglednica I: Zakonodaja, pravila in predpisi za zdravila sirote in druga zdravila za zdravljenje redkih bolezni v 12 evropskih državah.

Država	Model zdravstvenega varstva	Kriteriji za umestitev in določitev cene in povračila	Uporaba pred pridobitvijo dovoljenja za promet	Povračilo (zdravstvena zavarovalnica)	Sistemi oblikovanja cen
Nemčija (9,21,24,44,45)	Bismarckov model	Avtomatsko umeščanje. Določitev mejne vrednosti za stroškovno učinkovitost (če obstaja alternativno zdravilo). Ocena klinične koristi.	Nenamenska uporaba.*	Za 100% zdravil sirot stroške krije zavarovalnica. Doplačilo ne sme presežati določenega letnega zneska.	Sistem zunanje primerjave cen (Avstrija, Belgija, Češka, Danska, Grčija, Španija, Finska, Francija, Irska, Italija, Nizozemska, Portugalska, Švedska, Slovaška, Združeno kraljestvo) služi kot pomoč pri oblikovanju cene, ni pa glavno merilo. V primeru inovativnih zdravil uporabi sistem zunanje primerjave cen.
Združeno kraljestvo (9,21,24,45,46)	Beveridgov model	ICER z mejno vrednostjo v območju med 20 000 in 30 000 britanskih funtov na leto kakovostnega življenja (Anglija, Wales). Drugi dejavniki, ki se razlikujejo od primera do primera, dopuščajo višjo mejno vrednost.	Nenamenska* in sočutna uporaba.	Za 100% zdravil sirot (Anglija, Wales), 67% zdravil sirot na Škotskem.	Proizvajalec postavi ceno.
Nizozemska (9,21,24,45,47)	Bismarckov model	Klinična in stroškovna učinkovitost (se kdaj spregleda), učinek na proračun.	Nenamenska uporaba.*	Za 100% zdravil sirot.	Sistem zunanje primerjave cen (Belgija, Nemčija, Francija in Združeno kraljestvo).
Švedska (9,21,24,45,48,49)	Beveridgov model	Stroškovna učinkovitost – mejna vrednost v primeru redkih bolezni je 90 000 EUR za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja. Etični in solidarnostni vidik.	Individualna obravnava.	Za 69% zdravil sirot zavarovalnica krije strošek. Doplačilo in določena zgornja meja za doplačilo na letni ravni.	Proizvajalec postavi ceno.
Norveška (21,45,49–51)	Beveridgov model	Stroškovna učinkovitost, redkost bolezni (manj kot 1 oboleli na 10 000 prebivalcev) in pomanjkanje ustrezne terapije.	Sočutna uporaba, individualna obravnava.	Prošnja za povračilo stroškov za zdravilo je v dogovoru z osebnim zdravnikom.	Sistem zunanje primerjave cen (Avstrija, Belgija, Nemčija, Danska, Finska, Irska, Nizozemska, Švedska in Združeno kraljestvo).

<p>Francija (9,21,24,45,52)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>Klinično - terapevtska vrednost, relativna klinično - terapevtska vrednost (v primerjavi z uveljavljeno oskrbo), analiza stroškovne učinkovitosti ni zmeraj zahtevana. Upoštevanje redkosti bolezni pri umeščanju.</p>	<p>Dovoljenje za začasno uporabo, protokoli za začasno zdravljenje, pospešen postopek za inovativna zdravila, sočutna in nenamenska uporaba.*</p>	<p>Za 100% zdravil za redke bolezni (65 – 100% povrne obvezno zdravstveno zavarovanje, preostalo pa dopolnilno zdravstveno zavarovanje).</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Nemčija, Španija, Italija in Združeno kraljestvo).</p>
<p>Italija (9,21,24,45,53)</p>	<p>Beveridgov model</p>	<p>Ocenitev klinične vrednosti zdravila (obstoj alternativne terapije), boljše razmerje med koristjo in tveganjem v primerjavi z obstoječo terapijo in socialno - ekonomska korist. Veliko programov usmerjenega privzema.</p>	<p>Sočutna in nenamenska uporaba.* Ima poseben sklad, ki omogoča povračilo stroškov za zdravila sirote, ki še nimajo dovoljenja za promet.</p>	<p>Večina stroškov za zdravila za redke bolezni je v celoti povrnjenih.</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka, Nemčija, Danska, Estonija, Grčija, Španija, Finska, Francija, Hrvaška, Madžarska, Irsko, Litva, Luksemburg, Latvija, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Švedska, Slovenija, Slovaška in Združeno kraljestvo) služi kot pomoč pri oblikovanju cene, ni pa glavno merilo.</p>
<p>Avstrija (9,21,45,49,54)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>Farmakološka analiza - primerjava s terapevtsko alternativnim zdravilom in upoštevana inovativnost. Medicinsko terapevtska ocena (ciljna skupina bolnikov, učinkovitost, trajanje in pogostost terapije). Ekonomski dejavniki - učinek na proračun.</p>	<p>Sočutna uporaba.</p>	<p>100% za razvrščena zdravila (obvezna odobritev za predpis); plačilo za recept (vsota doplačil ne sme presežati 2% letnega dohodka).</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Belgija, Ciper, Češka, Nemčija, Danska, Estonija, Grčija, Španija, Finska, Francija, Madžarska, Irsko, Italija, Litva, Luksemburg, Latvija, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Švedska, Slovenija, Slovaška in Združeno kraljestvo).</p>
<p>Hrvaška (45,55–57)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>Stroškovna učinkovitost; cena je ključnega pomena.</p>	<p>Sočutna uporaba.</p>	<p>100% za zdravila sirote, za druga zdravila za redke bolezni je dostopnost otežena. Plačilo za vsak izdan recept (približno 2 EUR).</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Francija, Italija, Češka, Španija in Slovenija).</p>

<p>Madžarska (9,45,58,59)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>Klinična in stroškovna učinkovitost, učinek na proračun.</p>	<p>Sočutna uporaba.</p>	<p>Povračilo v skladu s pravnim postopkom.</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Avstrija, Belgija, Bolgarija, Švica, Ciper, Češka, Nemčija, Danska, Estonija, Grčija, Španija, Finska, Francija, Hrvaška, Irska, Islandija, Italija, Litva, Luksemburg, Latvija, Malta, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Romunija, Švedska, Slovenija, Slovaška in Združeno kraljestvo).</p>
<p>Švica (9,21,45,50,60)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>Stroškovna učinkovitost (ni nujna, če ni dovolj podatkov), solidarnost, pravičnost.</p>	<p>Nenamenska* in sočutna uporaba.</p>	<p>10% doplačilo posameznika za zdravila, določeno maks. letno doplačilo je 700 švicarskih frankov.</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Avstrija, Nemčija, Danska, Francija, Nizozemska in Združeno kraljestvo).</p>
<p>Slovenija (22,45,61–64)</p>	<p>Bismarckov model</p>	<p>V postopku razvrščanja in prerazvrščanja zdravila ocenjujejo na podlagi naslednjih meril:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pomen zdravila z vidika javnega zdravja, 2. prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva, 3. terapevtski pomen zdravila, 4. relativna terapevtska vrednost zdravila, 5. ocena farmakoeconomiških podatkov za zdravilo, 6. ocena etičnih vidikov, 7. prioritete programov zdravstvenega varstva ter 8. podatki in ocene iz referenčnih virov. 	<p>Sočutna uporaba.</p>	<p>N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 100 %, 75 % ali 70 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zdravila, ki so razvrščena na vmesno listo (vmesna lista V), so do 10% deleža krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; * - omejitev predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi. ZZZS krije v celoti tudi vsa zdravila na pozitivni ali vmesni listi, ki so namenjena otrokom, učencem, dijakom, vajencem, študentom ter otrokom z motnjami v duševnem in telesnem razvoju. Bolnišnična zdravila (seznam B), ampulirana in nekatera druga zdravila, ki se uporabljajo izključno ambulantno (seznam A) krije obvezno zdravstveno zavarovanje v celoti.</p>	<p>Sistem zunanje primerjave cen (Nemčija, Avstrija in Francija).</p>

* Nenamenska uporaba – uporaba zdravila izven odobrene indikacije (*ang. off-label uporaba*).

3. Razpoložljivost in dostopnost do zdravil za zdravljenje redkih bolezni

Ko zdravilo pridobi dovoljenje za promet, postane razpoložljivo za trženje, vendar to še ne pomeni, da bo na voljo pacientom vseh držav, kjer ima proizvajalec dovoljenje za promet (v primeru CP v celotnem Evropskem gospodarskem prostoru) (9). To je prvi pogoj, da lahko zdravilo pride do pacienta (23). Razpoložljivost nekega zdravila zato lahko razumemo tudi ožje kot umestitev nekega zdravila v zdravstveni sistem posamezne države – torej kot omogočanje pacientom, da zdravilo prejmejo (23). Tako pojmovana razpoložljivost skupaj s stopnjo, do katere je zdravilo krito iz javnih sredstev, predstavlja dostopnost pacientov do zdravil (23). Dostopnost pomeni zmožnost, da posameznik zdravilo prejme, hkrati pa tudi kritje stroškov zdravljenja z njim (23). Tako je neposredno povezana s ceno zdravila, z merili za umestitev zdravil v sistem in z odločitvijo plačnika o višini kritja stroškov (23). Dostopnost zdravil pacientom lahko določimo tako, da primerjamo čas prihoda zdravila na trg posamezne države in porabo zdravila v izbranih državah (8). Razlika v času od pridobitve dovoljenja za promet (razpoložljivosti v širšem smislu) do prve uporabe zdravila v državi (razpoložljivosti v ožjem smislu) in razlika v številu razpoložljivih zdravil v državi ter porabi stroškov zanje se razlikuje od države do države (8). Na dostopnost vplivajo številni dejavniki, kot so zakonodaja, gospodarska moč države in ureditev zdravstvenega sistema, zato je ta lahko za prebivalce posameznih evropskih držav različna (9,23). Po načelu pravičnosti so v primeru zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Evropi na voljo še dodatni mehanizmi, ki omogočajo dostop do teh zdravil pacientom celo pred izdajo dovoljenja za promet (9). To so programi nenamenske uporabe (*ang. »off-label use«*), programi sočutne uporabe (*ang. »compassionate use«*) in vključevanje bolnikov v klinične študije z novim zdravilom za neko redko bolezen (9). Vendar so to načini, ki se uporabljajo izjemoma oz. le, dokler zdravilo ne pridobi dovoljenja za promet (9).

3.1. Vrednotenje in financiranje zdravil v Sloveniji

V slovenskem zdravstvenem sistemu je zdravstvena oskrba delno ali v celoti krita iz javnih sredstev (21,64). Sredstva za zdravstvo se zbirajo s prispevki po principu pravičnosti in solidarnosti, pri čemer ljudje z višjimi dohodki plačujejo več kot tisti z nižjimi (22,65). Organ, ki upravlja s temi sredstvi, je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS),

ki deluje tudi kot odločevalec o kritju stroškov zdravstvenih storitev in kot njihov plačnik (66). V okviru ZZZS deluje Komisija za razvrščanje zdravil na listo, ki zdravila na recept razvršča na listo (22). Razvrščanje predstavlja klasičen način odločanja, katera zdravila bo sistem plačeval in katerih ne, in poteka skladno z merili, opredeljenimi v Pravilniku o razvrščanju zdravil na listo (22). Ta postopek je del aktivnosti HTA, saj v Sloveniji nimamo drugih organiziranih oblik za izvajanje HTA, kot so npr. posebne agencije, ki obstajajo drugod (npr. v Združenem kraljestvu, na Poljskem idr.) (67). Glede na upoštevana merila postopek omogoča razmeroma sistematično, pregledno in nepristransko združevanje informacij o medicinskih, socialnih, ekonomskih in etičnih vprašanjih v zvezi z uporabo zdravila (62). Zdravila na recept se v Sloveniji lahko razvrstijo na pozitivno listo zdravil ali na vmesno listo zdravil (63). Zdravila, ki jih sistem zdravstvenega zavarovanja ne krije in so v celoti samoplačniška, so nerazvrščena zdravila (22). Zdravila, ki so razvrščena na pozitivno listo, obvezno zdravstveno zavarovanje (javna sredstva) krije od 100 % do 70 % vrednosti (pozitivna lista P100, P75 in P70), zdravila, ki so razvrščena na vmesno listo (vmesna lista V), pa običajno v višini 10 % vrednosti (22). Razliko do polne cene krije dopolnilno zdravstveno zavarovanje, v katerega pacient vplačuje premijo, ali pacient sam, ko zdravilo potrebuje (22,63). Zdravila na pozitivni ali vmesni listi, ki so namenjena otrokom, učencem, dijakom, vajencem, študentom ter otrokom z motnjami v duševnem in telesnem razvoju, so v celoti krita iz javnih sredstev (22).

Poleg zdravil, ki se predpisujejo na recept za ambulantno uporabo, ZZZS razvršča ampulirana in nekatera druga zdravila za ambulantno zdravljenje na poseben seznam A ter draga bolnišnična zdravila na seznam B (22). ZZZS lahko za posamezno zdravilo v okviru postopkov razvrščanja zdravil omeji predpisovanje in/ali izdajanje zdravila. To predstavlja enega izmed načinov upravljanja s stroški zdravil in omejevanja količinske porabe teh zdravil in porabe javnih sredstev zanje (62). Zdravilo z omejitvijo predpisovanja ali izdajanja se označi z zvezdico ob oznaki liste zdravil (npr. P70*), sama omejitev pa je lahko vezana na specialnost zdravnika, posebno populacijo bolnikov, trajanje zdravljenja in drugo (22,62). Sama cena zdravila je v Sloveniji določena v skladu s Pravilnikom o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini in je v pristojnosti Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (64). Na podlagi cen v primerjalnih državah se oblikujejo najvišje dovoljene cene (NDC) (68). Gre za sistem zunanje primerjave cen zdravil, pri čemer v Sloveniji uporabljamo referenčne cene zdravil, ki so financirane iz javnih sredstev v treh referenčnih državah – Avstriji, Franciji in Nemčiji (61,64). NDC

predstavlja nekakšno zgornjo mejo cene zdravila in še ni končna cena zdravila (22). ZZZS se pogaja s ponudniki zdravil in se poskuša dogovoriti za čim nižjo končno ceno zdravila, tako imenovano dogovorjeno ceno (22). Poleg neposrednega znižanja cene zdravila so mogoči tudi popusti in rabati na zdravilo (22). Popust na ceno zdravila pomeni, da imetnik dovoljenja za promet zniža ceno zdravila pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila (62). Rabat pa pomeni finančni ali količinski popust za zdravilo, ki ga imetnik dovoljenja za promet izvede po določenem obdobju in pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila (62). Popusti in rabati predstavljajo v Sloveniji pomemben korektiv cen zdravil (22).

4. Namen

Namen naloge je ovrednotiti dostopnost pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji in izbranih evropskih državah, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005-2014. Dostopnost bomo ocenili glede na število umeščenih zdravil, čas prve uporabe ter vrednostno prodajo. Uporabili bomo zbirko podatkov IMS MDART o volumski in vrednostni prodaji omenjenih zdravil. Pokazali bomo, kakšna je dostopnost do teh zdravil v Sloveniji v primerjavi z izbranimi evropskimi trgi.

5. Metode

5.1. Način analize števila in indikacijskih področij zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Evropi

Osnova, na kateri smo gradili analizo, je bil seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni Orphanet iz januarja 2016 (14). Na spletni strani Evropske agencije za zdravila smo poiskali datume pridobitve dovoljenja za promet in preverili skladnost podatkov glede statusa s seznamom spletne strani Orphanet (69). Omejili smo se na zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku med letoma 2005 in 2014. Zdravila, ki so dovoljenje za promet kasneje izgubila znotraj opazovanega obdobja, smo izključili. Katera izmed zajetih zdravil so razpoložljiva v posamezni državi, smo ugotovili s pomočjo mednarodne podatkovne baze o vrednostni prodaji - IMS MDART (Market Data Analysis & Reporting Tool). Zdravila smo iskali v bazi pod mednarodnim registriranim zaščitenim imenom produkta in po imenu učinkovine. Zdravilo smo upoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrletje v prvem letu kontinuirane prodaje. Poiskali smo razpoložljiva zdravila v Sloveniji in v sosednjih državah (Avstrija, Italija, Hrvaška in Madžarska). Zajeli smo tudi sedem drugih evropskih držav, ki predstavljajo ene največjih in najpomembnejših evropskih trgov za zdravila – Nemčijo, Francijo, Združeno kraljestvo, Švico, Nizozemsko, Norveško in Švedsko. V IMS podatkovni bazi je prodaja izračunana na podlagi števila prodanih zdravil in njihovih cen. Slednja dva podatka sta pridobljena iz različnih virov – sezname proizvajalcev, veleprodaj, vlade in industrije. Za posamezno državo zaradi različnih virov podatkov ti niso vedno popolni. Za Nemčijo, Združeno kraljestvo, Francijo, Nizozemsko, Švico in Norveško imamo podatke o prodaji zdravil v bolnišnicah in v maloprodaji, za Avstrijo in Madžarsko zgolj za maloprodajo, za Švedsko skupno prodajo (bolnišnice in maloprodaja), za Italijo pa bolnišnično, maloprodajno in t. i. DPC (*it. Distribuzione per Conto*) prodajo, ki organizacijsko predstavlja alternativni način maloprodaje zdravil v zunanjih lekarnah (70). Za Slovenijo imamo podatke za bolnišnice, maloprodajo ter prav tako skupno (bolnišnice in maloprodaja) prodajo. Za vsako državo smo analizirali IMS podatke o prodaji po četrletjih oz. tromesečjih v obdobju od leta 2005 do 2015. Zanimalo nas je, katera izmed zdravil so prisotna v posamezni državi in kdaj se je začela njihova kontinuirana prodaja oziroma uporaba. Nato smo primerjali izbrane države glede na število razpoložljivih zdravil v kontinuirani uporabi v posamezni državi. Za

primerjavo razpoložljivosti zdravil med izbranimi državami nas je zanimala prva prodaja zdravila, ne glede na to, ali je bila ta v bolnišnici, lekarni ali kje drugje. Pri tem smo pri vključevanju Avstrije in Madžarske v primerjavo med državami upoštevali dejstvo, da državi ne poročata o uporabi v bolnišnicah. Možno je, da so bila poleg zdravil v maloprodaji določena zdravila razpoložljiva samo v bolnišnicah, kar v podatkovni bazi ni zavedeno. Izključili smo zdravila, ki jih nismo zaznali v bazi IMS MDART ali smo jih zaznali samo v bazi za Slovenijo. Vsem zdravilom smo poiskali tudi anatomsko-kemično-terapevtsko klasifikacijsko kodo (ATC-koda) in jih razvrstili po ATC skupinah. Ugotavljali smo, katere ATC skupine so pri zdravilih za zdravljenje redkih bolezni bolj zastopane, in poiskali, koliko zdravil v posamezni ATC skupini je prisotnih v Sloveniji in koliko v drugih evropskih državah.

5.2. Način analize časa do prve kontinuirane uporabe zdravil za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah

Prvo tromesečje kontinuirane prodaje smo vzeli kot čas prve uporabe zdravila oziroma čas, ko je zdravilo postalo razpoložljivo. Izračunali smo razliko v četrletjih med četrletjem prve kontinuirane uporabe in četrletjem, v katerem je zdravilo dobilo dovoljenje za promet (četrletjem registracije). Izvedli smo primerjavo absolutnih razlik časov prve kontinuirane prodaje in izračunali mediano (srednji čas) vseh razpoložljivih zdravil za vsako državo. Države smo nato primerjali tudi po številu prvih prodaj zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Ker so podatki o prodaji v podatkovni bazi podani v letnih tromesečjih, smo za države, ki so imele čas prve prodaje znotraj istega tromesečja, sklepali, da so imele zdravilo razpoložljivo ob istem času.

5.3. Način analize porabe sredstev za razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah

5.3.1. Način analize vseh zdravil

V podatkovni bazi IMS MDART smo pridobili podatke o vrednostni prodaji zdravil v eurih (EUR) in v konstantni vrednosti eura (konst. EUR). Cena zdravila, ki je upoštevana pri prodaji, je cena, po kateri veletrgovalnik kupi zdravilo od proizvajalca. Izračunali smo celotno porabo sredstev za razpoložljiva zdravila za redke bolezni za posamezno leto (od leta 2011 do leta 2015) v vsaki državi. Podatke o prodaji zdravil za redke bolezni, za katera smo zasledili kontinuirano prodajo, smo utežili z demografskimi podatki. V ta namen smo

na spletni strani Svetovne zdravstvene organizacije poiskali podatke o številu prebivalcev in ocenili strošek na prebivalca za posamezno leto (71). Iz podatkov o vrednostni prodaji smo tako ugotavljali trend porabe sredstev za zdravila za redke bolezni v posamezni državi v zadnjih petih letih in izvedli primerjavo trendov med državami. Na spletni strani Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (*ang. Organisation for Economic Co-operation and development, OECD*) smo poiskali podatke o prodaji zdravil na prebivalca v ameriških dolarjih (USD) (72). Nemčija, Švica, Nizozemska, Avstrija, Madžarska in Slovenija nimajo vštete prodaje v bolnišnicah. Za Slovenijo smo preverili skladnost podatka o prodaji na strani ZZZS. Izvedli smo pretvorbo v EUR na podlagi povprečnega letnega tečaja USD – EUR za leto 2010 (pretvornik 1 USD = 1,3257 EUR). Nato smo pogledali, kakšen delež celotne prodaje zdravil predstavljajo zdravila za redke bolezni.

Za primerjavo držav po dostopu do zdravil za zdravljenje redkih bolezni smo v enem grafu hkrati upoštevali tri podatke za vsako državo: število zdravil, bruto domači proizvod na prebivalca v standardih kupne moči (BDP na prebivalca v SKM) v letu 2014 in velikost populacije v letu 2014 v državi. Kazalnik BDP na prebivalca v SKM je merilo gospodarske razvitosti države in omogoča ugotavljanje realnih razlik (brez vpliva cen) med državami glede ekonomske moči in siceršnjih različnih valut. Podatke o BDP na prebivalca v SKM smo pridobili na spletni strani EUROSTAT (73). Indeks obsega BDP na prebivalca v SKM je izražen v odnosu do Evropske unije (EU28) in predstavlja vrednost 100 (73). Če je indeks države višji od 100, je stopnja te države v BDP na prebivalca v SKM višja od povprečja v EU in nasprotno (73).

Preglednica II: *Ekonomski in demografski podatki za države, uporabljeni za uteževanje podatkov o vrednostni prodaji zdravil za zdravljenje redkih bolezni. EU28 se nanaša na 28 držav, ki so članice Evropske unije.*

Država	Število prebivalcev v letu 2014	Bruto domači proizvod na prebivalca v standardih kupne moči (BDP na prebivalca v SKM) za leto 2014; indeks (EU28 = 100)	Strošek za zdravila v eurih (EUR) na prebivalca v letu 2014 (EUR – konstantna pretvorbena valuta)
Avstrija	8 506 000	130	326,6
Hrvaška	4 246 000	59	/
Francija	65 835 000	107	408,2
Nemčija	80 767 000	124	414,8
Madžarska	9 877 000	68	145,6
Italija	60 782 000	96	432,5
Nizozemska	16 829 000	131	257,6
Norveška	5 109 000	178	487,0
Švica	8 130 815	162	596,4
Švedska	9 644 000	123	428,5
Slovenija	2 061 000	83	209,8
Združeno kraljestvo	64 308 000	109	292,3

5.3.2. Način analize zdravil, ki so razpoložljiva v vseh državah

Zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju od 2005 do 2014 in so v tem časovnem obdobju postala razpoložljiva v vseh vključenih državah, smo podrobneje analizirali. Skupnim zdravilom smo poiskali leto in datum registracije, ATC-kodo in indikacijo. Za vsako državo smo izračunali prodajo za skupna zdravila v posameznem letu, in sicer od 2011 do 2015. Prodajo smo obtežili s številom prebivalcev v državi in tako ocenili strošek na prebivalca ter ugotavljali trend porabe sredstev za skupna zdravila. Zanimalo nas je, kakšen delež prodaje vseh zdravil za redke bolezni v letu 2014 predstavljajo skupna zdravila.

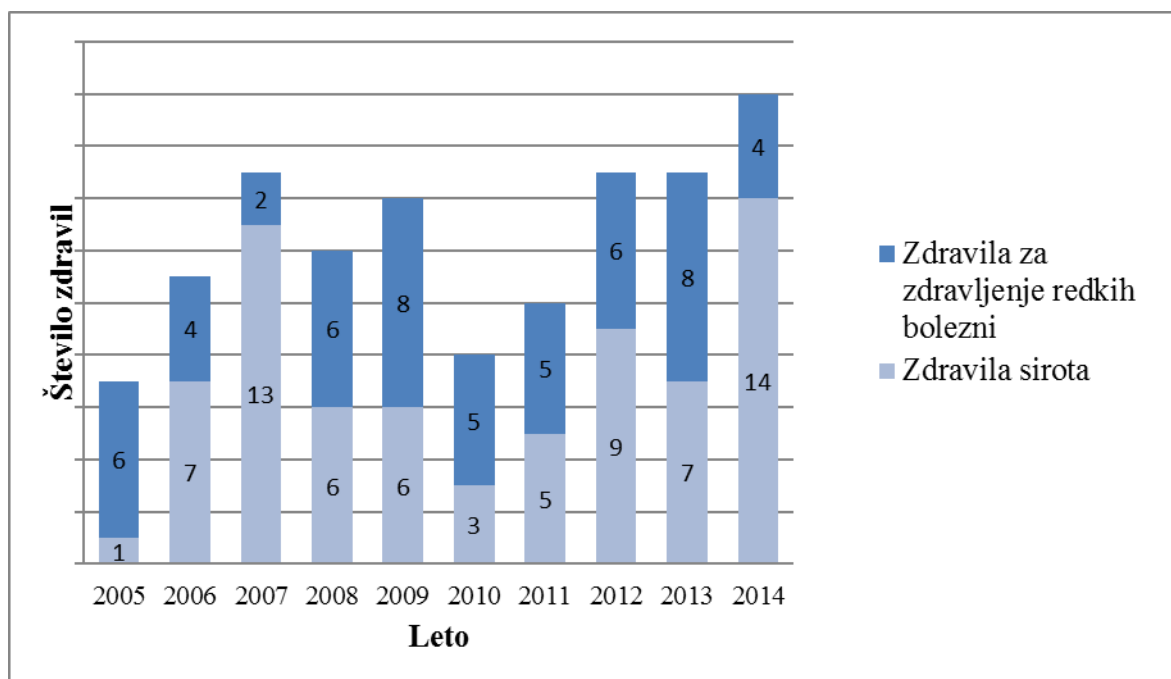
5.4. Ugotavljanje razpoložljivosti zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji in njihov status v slovenskem zdravstvenem sistemu

V Centralni bazi zdravil smo poiskali zdravila za redke bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju od 2005 do 2014 in našli smo jih v IMS podatkovni bazi za Slovenijo (74). Zanimala nas je njihova razvrstitev in režim predpisovanja, pri čemer smo upoštevali zadnjo spremembo (oktober 2016).

6. Rezultati

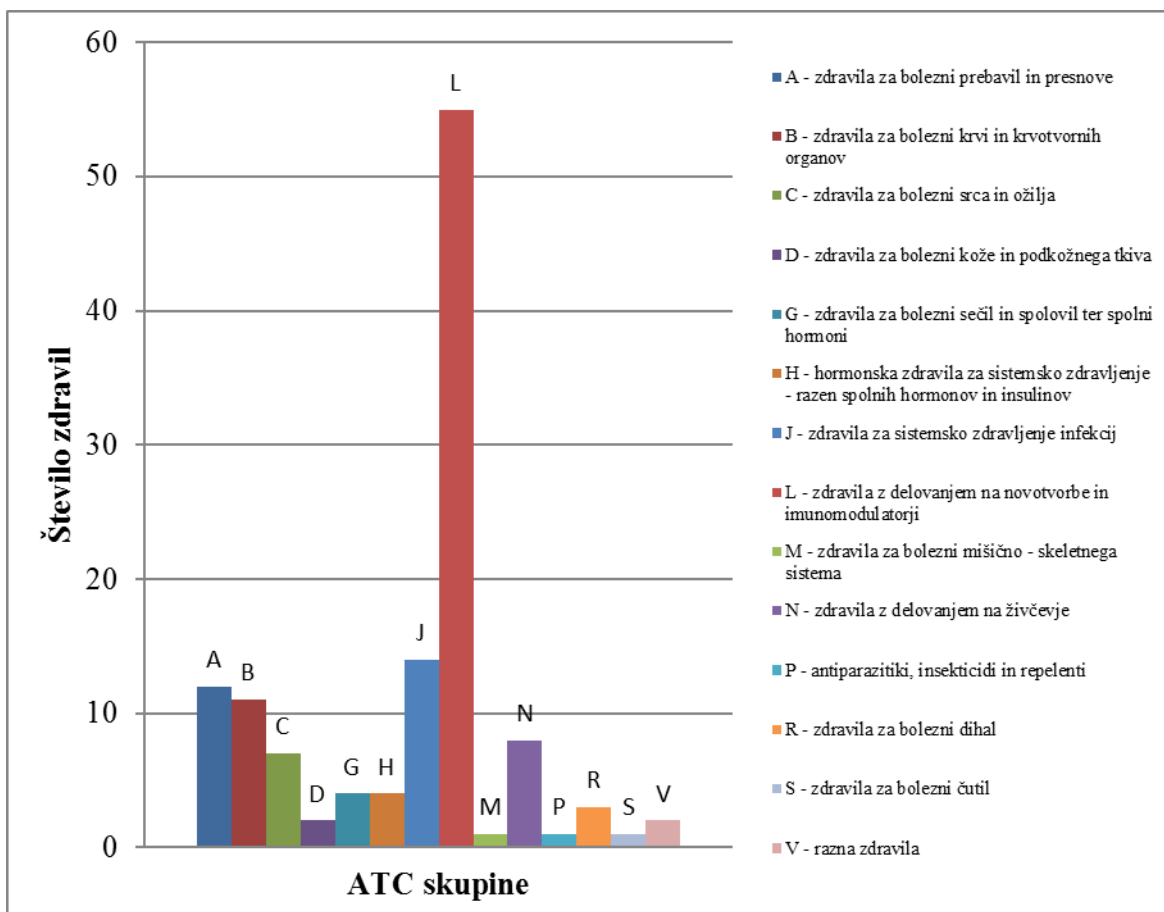
6.1. Analiza števila in indikacijskih področij zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Evropi

Med letoma 2005 in 2014 je dovoljenje za promet po CP pri Evropski agenciji za zdravila pridobilo 128 zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Tri zdravila (Thelin - natrijev sitaksentan, Nuedexta - dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kinidinijev sulfat dihidrat in Rilonacept Regeneron - rilonacept) so bila umaknjena s trga. Od preostalih 125 zdravil jih ima 71 (56,8 %) status zdravila sirote, preostalih 54 (43,2 %) je brez statusa. Kot je razvidno s slike 1, se je število registriranih zdravil po posameznih letih razlikovalo, vendar je v zadnjih letih njihovo število v porastu.



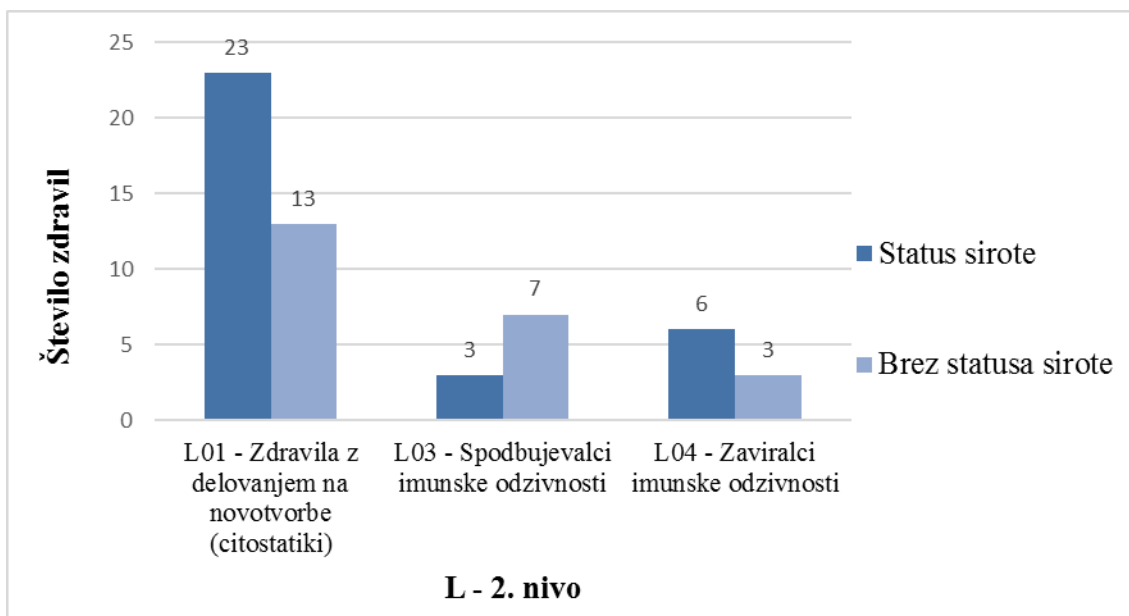
Slika 1: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, s statusom sirote in brez statusa sirote, razdeljeno glede na leto pridobitve dovoljenja za promet.

Zdravila za redke bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v letih med 2005 in 2014, smo razdelili v ATC skupine. Na sliki 2 vidimo, da je največ zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev (skupina L, 55 zdravil). Med preostalimi zdravili je bilo veliko tudi protimikrobnih zdravil za sistemsko uporabo (skupina J, 14 zdravil), zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (skupina A, 12 zdravil) ter zdravil za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B, 11 zdravil).



Slika 2: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, razdeljenih glede na 1. nivo ATC klasifikacijskega sistema.

Po sistemu ATC so zdravila razvrščena na petih ravneh. Zdravila iz skupine L smo razdelili tudi na drugi ravni na L01 - Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), L03 - Spodbujevalci imunske odzivnosti in L04 - Zaviralci imunske odzivnosti in slednje prikazali na sliki 3. Iz skupine citostatikov je registriranih 36 zdravil; to predstavlja 65,5 % vseh zdravil iz skupine L.



Slika 3: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote in brez statusa sirote, razdeljena na 2. nivoju L skupine ATC klasifikacijskega sistema.

Pri analizi razpoložljivosti zdravil v izbranih evropskih državah smo zajeli časovno obdobje od 2005 do 2014. V analizo smo vključili 112 zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet v omenjenem obdobju. Izključili smo zdravila, ki so bila odstranjena s trga (Thelin - natrijev sitaksentan, Nuedexta - deksmetorfanijev bromid monohidrat, kinidinijev sulfat dihidrat in Rilonacept Regeneron - rilonacept), ter zdravila, za katera nismo uspeli pridobiti natančnih podatkov na nobenem izmed izbranih evropskih trgov ali pa tega zdravila sploh ni bilo v bazi prodaje (Tobi podhaler, Flebogamma DIF, Hygvia, Hizentro, Kiovig, Voncento, Bronchitol, Biograstim, Lojuxta, Scenesse in Stayveer). Izključili smo tudi zdravila, ki smo ju našli zgolj v podatkovni bazi za Slovenijo (Votubia in Zarzio). V preglednicah III in IV so prikazana vsa iskana zdravila za redke bolezni s seznama Orphanet.

Preglednica III: Seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet. Dodana je učinkovina, ATC-koda in prisotnost oziroma odsotnost zdravila v IMS MDART podatkovni bazi, pri čemer smo zdravilo iskali pod lastniškim imenom ali pod imenom učinkovine.

Zdravila za redke bolezni s statusom sirote				
Lastniško ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Leto pridobitve dovoljenja za promet	ATC- koda	Najdeno v IMS MDART podatkovni bazi
Revatio®	sildenafil	2005	G04BE03	da
Myozyme®	alglukozidaza alfa	2006	A16AB07	da
Naglazyme®	galsulfaza	2006	A16AB08	da
Evoltra®	klofarabin	2006	L01BB06	da
Nexavar®	sorafenib	2006	L01XE05	da
Sprycel®	dasatinib	2006	L01XE06	da
Exjade®	deferasiroks	2006	V03AC03	da
Savene®	deksrazoksan	2006	V03AF02	da
Cystadane®	betain	2007	A16AA06	da
Elaprased®	idursulfaza	2007	A16AB09	da
Increlex®	mekasermin	2007	H01AC03	da
Atriance®	nelarabin	2007	L01BB07	da
Yondelis®	trabektedin	2007	L01CX01	da
Gliolan®	hidroklorid 5-aminolevulinske kisline	2007	L01XD04	da
Tasigna®	nilotinib	2007	L01XE08	da
Torisel®	temsrolimus	2007	L01XE09	da
Siklos®	hidroksikarbamid	2007	L01XX05	da
Soliris®	ekulizumab	2007	L04AA25	da
Revlimid®	lenalidomid	2007	L04AX04	da
Inovelon®	rufinamid	2007	N03AF03	da
Diacomit®	stiripentol	2007	N03AX17	da
Kuvan®	sapropterin	2008	A16AX07	da
Firazyf®	ikatibant	2008	B06AC02	da
Volibris®	ambrisentan	2008	C02KX02	da
Vidaza®	azacitidin	2008	L01BC07	da
Ceplene®	histaminijev diklorid	2008	L03AX14	da
Thalidomide Celgene®	talidomid	2008	L04AX02	da
Nplate®	romiplostim	2009	B02BX04	da
Cayston®	aztreonam	2009	J01DF01	da
Mepact®	mifamurtid	2009	L03AX15	da
Mozobil®	pleriksafor	2009	L03AX16	da
Peyona®	kofein	2009	N06BC01	da
Firdapse®	amifampridin	2009	N07XX05	da
Vpriv®	velagluceraza alfa	2010	A16AB10	da
Tepadina®	tiotepa	2010	L01AC01	da

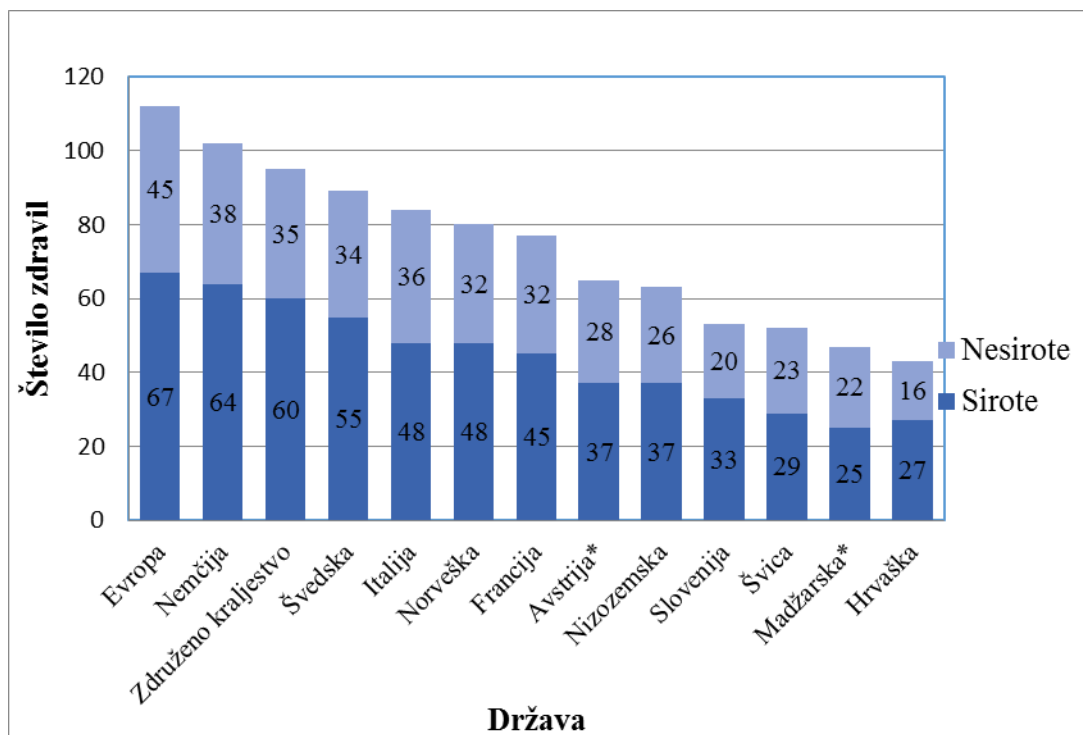
Arzerra®	ofatumumab	2010	L01XC10	da
Plenadren®	hidrokortizon	2011	H02AB09	da
Tobi podhaler®	tobramicin	2011	J01GB01	ne
Votubia®	everolimus	2011	L01XE10	ne
Esbriet®	pirfenidon	2011	L04AX05	da
Vyndaqel®	tafamidis	2011	N07XX08	da
Revestive®	teduglutid	2012	A16AX08	da
Glybera®	alipogen tiparvovek	2012	C10AX10	da
Nexobrid®	koncentrat proteolitičnih encimov, obogatenih z bromelainom	2012	D03BA03	da
Signifor®	pasireotid	2012	H01CB05	da
Xaluprine®	merkaptopurin	2012	L01BB02	da
Dacogen®	decitabin	2012	L01BC08	da
Adcetris®	brentuksimab vedotin	2012	L01XC12	da
Bronchitol®	manitol	2012	R05CB16	ne
Kalydeco®	ivakaftor	2012	R07AX02	da
Orphacol®	holna kislina	2013	A05AA03	da
Procysbi®	merkaptamin	2013	A16AA04	da
Defitelio®	defibrotid	2013	B01AX01	da
Opsumit®	macitentan	2013	C02KX04	da
Bosulif®	bosutinib	2013	L01XE14	da
Iclusig®	ponatinib	2013	L01XE24	da
Imnovid®	pomalidomid	2013	L04AX06	da
Vimizim®	elosulfaza alfa	2014	A16AB12	da
Adempas®	riociguat	2014	C02KX05	da
Scenesse®	afamelanotid	2014	D02BB02	ne
Ketoconazole HRA®	ketokonazol	2014	J02AB02	da
Granupas®	para-aminosalicilna kislina	2014	J04AA01	da
Sirturo®	bedakilin	2014	J04AK05	da
Deltyba®	delamanid	2014	J04AK06	da
Cyramza®	ramucirumab	2014	L01XC	da
Gazyvaro®	obinutuzumab	2014	L01XC15	da
Cometriq®	kabozantinib	2014	L01XE26	da
Imbruvica®	ibrutinib	2014	L01XE27	da
Lynparza®	olaparib	2014	L01XX46	da
Sylvant®	siltuksimab	2014	L04AC11	da
Translarna®	ataluren	2014	M09AX03	da

Preglednica IV: Seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet. Dodana je učinkovina, ATC-koda in prisotnost oziroma odsotnost zdravila v IMS MDART podatkovni bazi, pri čemer smo zdravilo iskali pod lastniškim imenom ali pod imenom učinkovine.

Zdravila za redke bolezni brez statusa sirote				
Lastniško ime zdravila	Zdravilna učinkovina	Leto pridobitve dovoljenja za promet	ATC koda	Najdeno v IMS MDART podatkovni bazi
Orfadin®	nitizinon	2005	A16AX04	da
Noxafil®	posakonazol	2005	J02AC04	da
Avastin®	bevacizumab	2005	L01XC07	da
Tarceva®	erlotinib	2005	L01XE03	da
Prialt®	zikonotid	2005	N02BG08	da
Xyrem®	natrijev oksibat	2005	N07XX04	da
Atryn®	antitrombin alfa	2006	B01AB02	da
Omnitrope®	somatropin	2006	H01AC01	da
Kiovig®	humani imunoglobulini	2006	J06BA02	ne
Sutent®	sunitinib	2006	L01XE04	da
Flebogamma DIF®	humani normalni imunoglobulin	2007	J06BA02	ne
Orencia®	abatacept	2007	L04AA24	da
Adcirca®	tadalafil	2008	G04BE08	da
Privigen®	humani imunoglobulini	2008	J06BA02	da
Abraxane®	paklitaksel	2008	L01CD01	da
Biograstim®	filgrastim	2008	L03AA02	ne
Ratiograstim®	filgrastim	2008	L03AA02	da
Tevagrastim®	filgrastim	2008	L03AA02	da
Vedrop®	tokofersolan	2009	A11HA08	da
Zutectra®	humani imunoglobulin proti hepatitisu B	2009	J06BB04	da
Ixiaro®	Virus japonskega encefalitisa, sev SA14-14-2 (inaktiviran)1,2 6 Ae.3 ki ustreza jakosti ≤ 460 ng ED50	2009	J07BA02	da
Afinitor®	everolimus	2009	L01XE10	da
Filgrastim Hexal®	filgrastim	2009	L03AA02	da
Zarzio®	filgrastim	2009	L03AA02	ne
Roactemra®	tocilizumab	2009	L04AC07	da
Ilaris®	canakinumab	2009	L04AC08	da
Revolade®	eltrombopag	2010	B02BX05	da
Ruconest®	konestat alfa	2010	B06AC04	da
Votrient®	pazopanib	2010	L01XE11	da
Nivestim®	filgrastim	2010	L03AA02	da
Ozurdex®	deksametazon	2010	S01BA01	da

Cinryze®	humani zaviralec C1	2011	B06AC01	da
Hizentra®	humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig)	2011	J06BA01	ne
Teysono®	tegafur, kombinacije	2011	L01BC53	da
Buccolam®	midazolam	2011	N05CD08	da
Eurartesim®	piperakin tetrafosfat (v obliki tetrahidrata; PKP) in dihidroartemizinin (DHA)	2011	P01BF05	da
Novothirteen®	katridekagog	2012	B02BD11	da
Pixuvri®	piksantron	2012	L01DB11	da
Caprelsa®	vandetanib	2012	L01XE12	da
Inlyta®	aksitinib	2012	L01XE17	da
Jakavi®	ruksolitinib	2012	L01XE18	da
Colobreathe®	natrijev kolistimetat	2012	R07AX	da
Novoeight®	koagulacijski faktor VIII	2013	B02BD02	da
Voncento®	FVIII in VWF	2013	B02BD06	ne
Stayveer®	bosentan	2013	C02KX01	ne
Lojuxta®	lomitapid	2013	C10AX12	ne
Ovaleap®	folitropin alfa	2013	G03GA05	da
Hyqvia®	humani polispecifični imunoglobulin	2013	J06BA	ne
Erivedge®	vismodegib	2013	L01XX43	da
Grastofil®	filgrastim	2013	L03AA02	da
Rixubis®	nonakog gama	2014	B02BD04	da
Hemangirol®	propranolol	2014	C07AA05	da
Bemfola®	folitropin alfa	2014	G03GA05	da
Zydelig®	idelalizib	2014	L01XX47	da

S slike 4 je razvidno, da ima izmed vključenih 112 zdravil največ zdravil Nemčija (N=102), za njo je Združeno kraljestvo (N=95). Države, ki jima najtesneje sledijo po številu zdravil, so Švedska (N=89), Italija (N=84), Norveška (N=80) in Francija (N=77). Slovenija se s 53 zdravili uvršča na 9. mesto po številu zdravil za redke bolezni. Najmanj zdravil imajo Hrvaška (N=43), Madžarska (N=47) in Švica (N=52). Zdravila za redke bolezni smo razdelili na tista, ki imajo status sirote, in na zdravila, ki tega statusa niso pridobila. V vseh državah je trend enak in je razpoložljivih več zdravil s statusom sirote.



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 4: Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni (s statusom sirote in brez statusa) v Evropi in 12 evropskih državah.

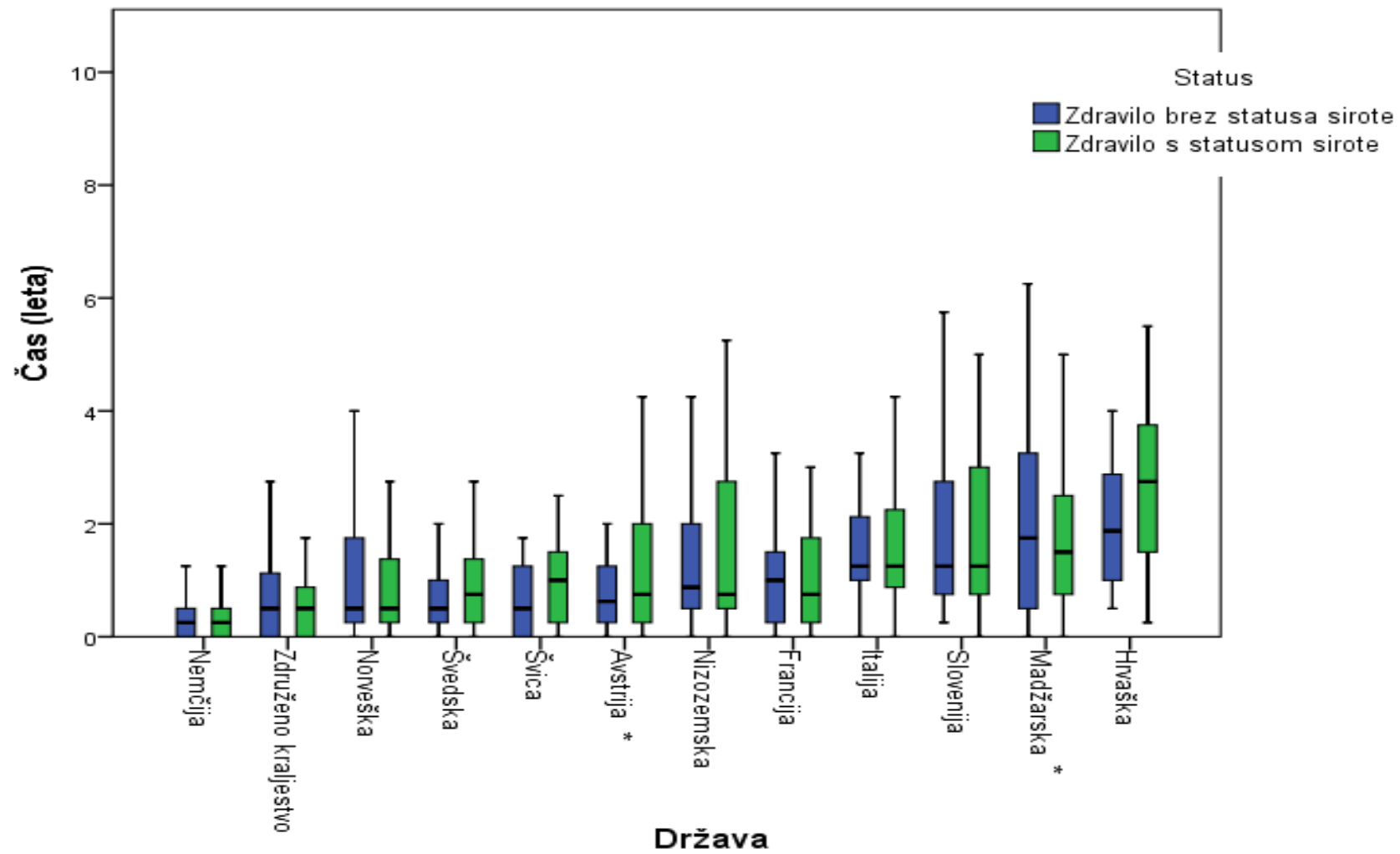
Pogledali smo, koliko zdravil iz posamezne ATC skupine (1. nivo ATC klasifikacije) je v Sloveniji in izbranih evropskih državah. V vseh državah je največ zdravil iz skupine L, ki je tudi sicer najmočnejše zastopana skupina po številu registriranih zdravil. Samo dve državi imata zdravila iz skupine D (zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva) in zgolj 3 države zdravila iz skupine P in M. Nemčija je edina država, ki ima zdravila iz vseh ATC skupin.

6.2. Analiza časa do prve kontinuirane uporabe zdravil za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah

Zdravila za zdravljenje redkih bolezni je z najkrajšim srednjim časom, enega tromesečja, zagotovila Nemčija. Združeno kraljestvo in Norveška sta zagotovili vsa zdravila s srednjim časom pol leta oziroma dveh tromesečij. Srednji čas Švedske za zdravila brez statusa sirote je enak Združenemu kraljestvu in Norveški, za zdravila s statusom pa je daljši za četrtno leta. Sledijo Švica, Avstrija, Nizozemska in Francija, ki so zagotovile vsa zdravila s srednjim časom znotraj enega leta. Italija in Slovenija sta zagotovili zdravila za redke bolezni s statusom sirote s srednjim časom 1,25 leta. Za zdravila brez statusa je Italija

potrebovala enako časa, Slovenijo pa četrtoletje dlje. Daljši srednji čas razpoložljivosti kot Italija in Slovenija imata Madžarska in Hrvaška.

Primerjavo median časov do prve kontinuirane uporabe zdravil v posameznih evropskih državah prikazujeta slika 5 in preglednica V.



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

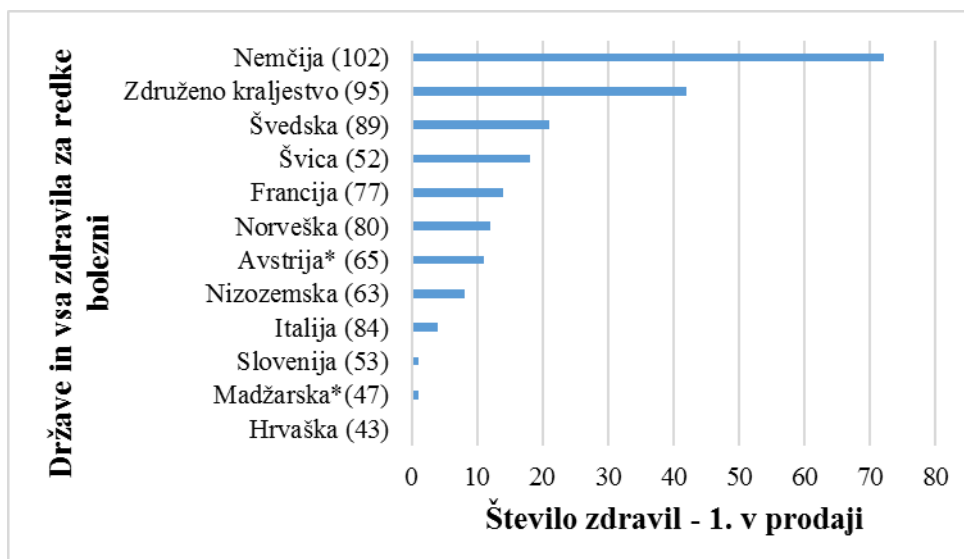
Slika 5: Mediane zdravil s statusom sirote in brez statusa za 12 evropskih držav.

Preglednica V: Povprečni časi in mediane zdravil s statusom sirote in brez statusa v 12 evropskih državah.

Države	Status sirote	
	Brez statusa	Sirotina
	Čas (leta)	Čas (leta)
	Mediana	Mediana
Nemčija	0,25	0,25
Združeno kraljestvo	0,50	0,50
Norveška	0,50	0,50
Švedska	0,50	0,75
Švica	0,50	1,00
Avstrija*	0,63	0,75
Nizozemska	0,88	0,75
Francija	1,00	0,75
Italija	1,25	1,25
Slovenija	1,50	1,25
Madžarska*	1,75	1,50
Hrvaška	1,88	2,75

*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Določili smo tudi, kolikokrat je bila posamezna država prva pri prodaji zdravila. Ker imamo podatke o prodaji v letnih tromesečjih, čas znotraj enega tromesečja obravnavamo kot čas enako zgodnje razpoložljivosti zdravila bolniku. S slike 7 je razvidno, da je Nemčija dobri dve tretjini zdravil za redke bolezni (72 zdravil od 102; 70,6 %) omogočila kot ena izmed prvih držav. Združeno kraljestvo je skoraj polovico vseh svojih razpoložljivih zdravil za redke bolezni (42 zdravil od 95; 44,2 %) omogočila kot ena izmed prvih evropskih držav. Sledijo Švedska z 21 zdravili od 89 (23,6 %), Francija s 14 zdravili od 77 (18,2 %), Norveška z 12 zdravili od 80 (15 %), Avstrija z 11 zdravili od 65 (16,9 %), Nizozemska z 8 zdravili od 63 (12,7 %) in Italija s 4 zdravili od 84 (4,8 %). Naslednji državi sta Slovenija in Madžarska z enim zdravilom. Hrvaška ni nobenega zdravila za redke bolezni zagotovila kot ena izmed prvih držav.



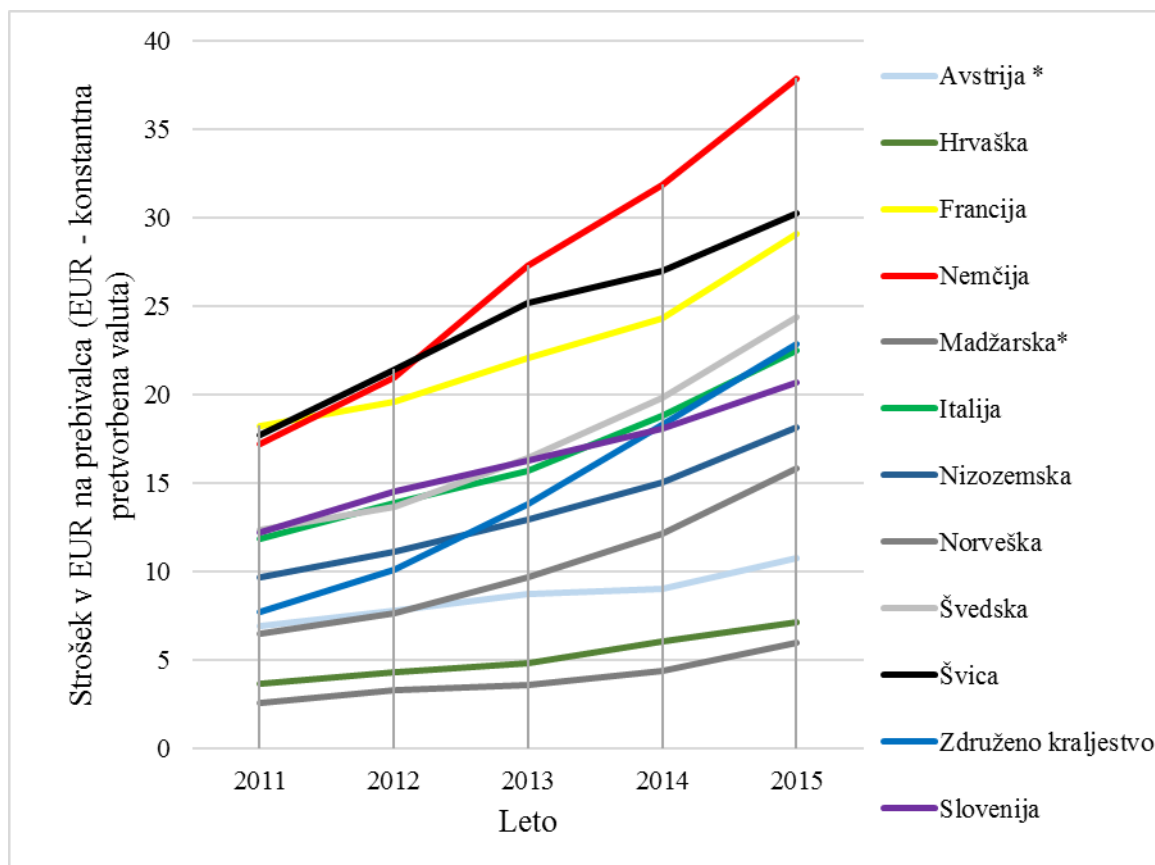
* maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 6: Število zdravil, ki so jih države omogočile med prvimi izmed vseh 12 evropskih držav.

6.3. Analiza porabe sredstev za razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih državah

6.3.1. Analiza vseh zdravil

Število zdravil za redke bolezni je med opazovanim časovnim obdobjem naraščalo zaradi novih zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet z zdravilom. Kot vidimo na sliki 7, to velja tudi za strošek na prebivalca. Približno od leta 2012 ima največji strošek na prebivalca za zdravila za redke bolezni Nemčija. Leta 2015 je ta znašal 37,9 EUR na prebivalca. Sledili sta Švica (30,2 EUR na prebivalca) in Francija (29,1 EUR na prebivalca). Med 20,0 in 25,0 EUR na prebivalca so leta 2015 porabile Švedska (24,4 EUR na prebivalca), Združeno kraljestvo (22,8 EUR na prebivalca), Italija (22,5 EUR na prebivalca) in Slovenija (20,7 EUR na prebivalca). Na Nizozemskem je strošek na prebivalca znašal 18,1 EUR, na Norveškem pa 15,8 EUR na prebivalca. Avstrija in Madžarska, za kateri smo imeli na voljo samo podatke o maloprodaji, sta leta 2015 porabili 10,7 EUR na prebivalca in 6,0 EUR na prebivalca. Hrvaška je porabila 7,2 EUR na prebivalca.

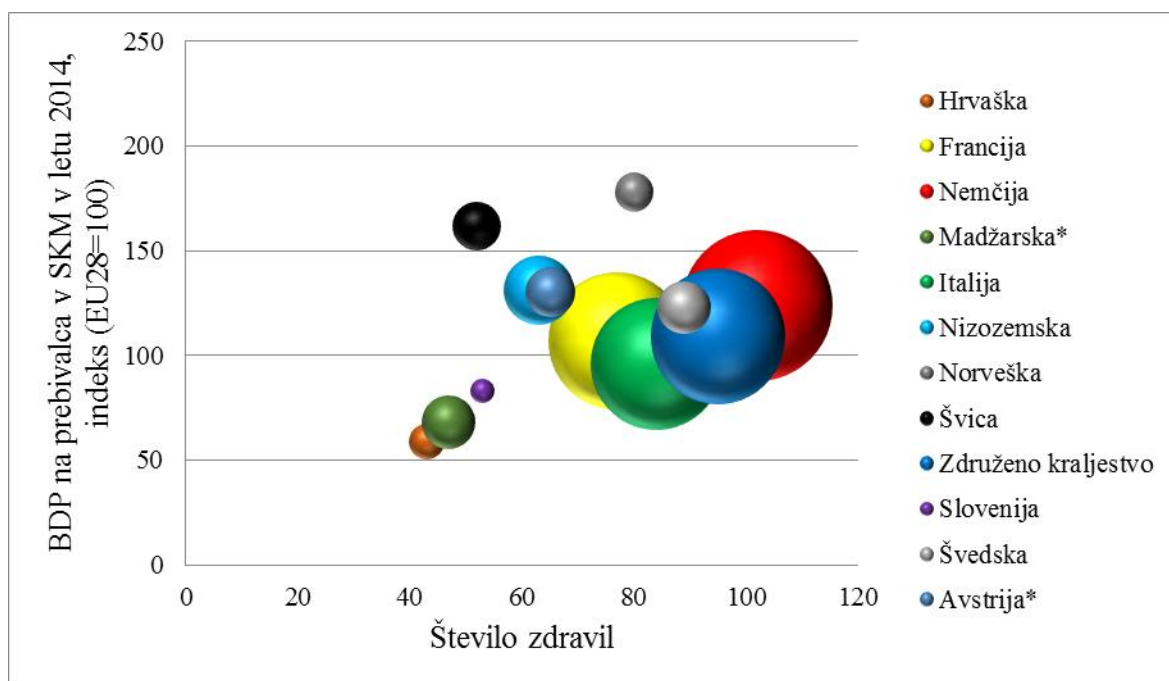


*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 7: Strošek v EUR na prebivalca za zdravila za redke bolezni v posameznem letu, od 2011 do 2015, za 12 evropskih držav.

V nadaljevanju smo ugotavljali vpliv BDP na prebivalca v SKM (v letu 2014) in števila prebivalcev (v letu 2014) na število umeščenih zdravil v posamezni državi (slika 8). Velikost mehurčka na sliki 8 predstavlja velikost populacije v državi. Po velikosti populacije si države sledijo od največje proti najmanjši: Nemčija, Francija, Združeno kraljestvo, Italija, Nizozemska, Madžarska, Švedska, Avstrija, Švica, Norveška, Hrvaška in Slovenija. Kako visoko na sliki je mehurček, je odvisno od BDP na prebivalca v SKM. Če ima država večji BDP na prebivalca v SKM, je višje na grafu. Po BDP na prebivalca v SKM si države sledijo od največjega proti najmanjšemu: Norveška, Švica, Nizozemska, Avstrija, Nemčija, Švedska, Združeno kraljestvo, Francija, Italija, Slovenija, Madžarska in Hrvaška. Največje število umeščenih zdravil za zdravljenje redkih bolezni ima Nemčija, hkrati ima tudi največ prebivalcev in 5. najvišji BDP na prebivalca v SKM izmed analiziranih držav. Švedska ima primerljiv BDP na prebivalca v SKM z Nemčijo, 12,5 % prebivalstva v primerjavi z nemškim in 89 razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih

bolezni. Norveška je najvišje na sliki 8, to pomeni, da ima največji BDP na prebivalca v SKM in je omogočila 80 zdravil za redke bolezni. Slovenija je glede na število prebivalcev najmanjša država s 3. najmanjšim BDP na prebivalca v SKM in 53 zdravili za redke bolezni.



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 8: BDP na prebivalca v SKM (indeks EU28=100), število zdravil za zdravljenje redkih bolezni v kontinuirani uporabi in velikost populacije v 12 evropskih državah v letu 2014. Velikost populacije je predstavljena z velikostjo mehurčka.

6.3.2. Analiza zdravil, ki so razpoložljiva v vseh državah

V preglednicah VI in VII je prikazanih 20 zdravil za redke bolezni, ki so bila dostopna v vseh primerjanih evropskih državah do konca leta 2014. Podana so njihova lastniška imena, leto pridobitve dovoljenja za promet, ATC-koda in indikacija. Od teh 20 zdravil je bilo 9 zdravil s statusom sirote in 11 brez statusa.

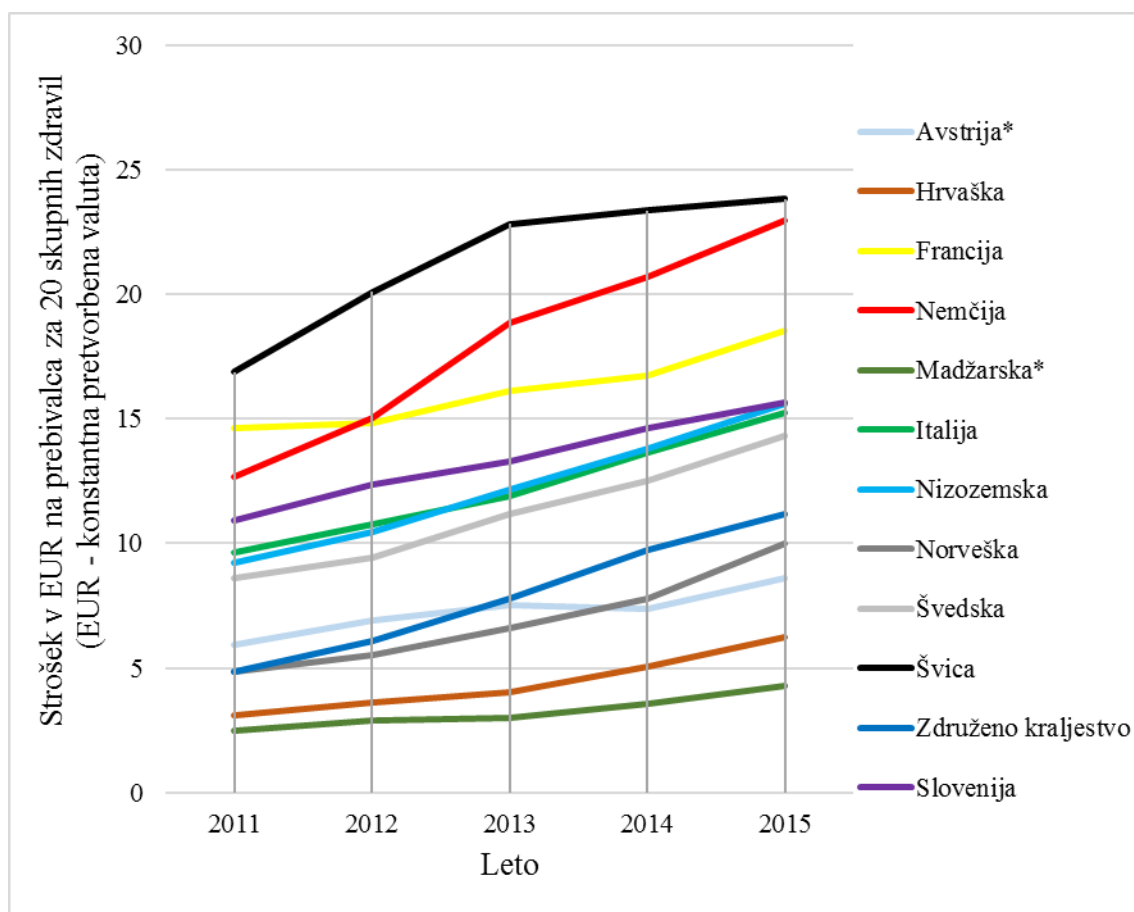
Preglednica VI: Seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote, ki so bila razpoložljiva v vseh primerjanih evropskih državah. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet, ATC-kodo in indikacijo.

Zdravilo sirota	Leto pridobitve dovoljenja za promet	ATC	Indikacija
sildenafil	2005	G04BE03	pljučna hipertenzija
deferasiroks	2006	V03AC03	beta talasemija
sorafenib	2006	L01XE05	hepatocelularni karcinom, karcinom ledvic
dasatinib	2006	L01XE06	kronična mielogena levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekursorjskih celic
lenalidomid	2007	L04AX04	diseminirani plazmocitom
nilotinib	2007	L01XE08	kronična mieloična levkemija, BCR - ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekursorjskih celic
ambrisentan	2008	C02KX02	pljučna hipertenzija
azacitidin	2008	L01BC07	mielodisplastični sindromi
romiplostim	2009	B02BX04	idiopatska trombocitopenična purpura

Preglednica VII: Seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa sirote, ki so bila razpoložljiva v vseh primerjanih evropskih državah. Zdravila so razvrščena glede na leto pridobitve dovoljenja za promet, ATC-kodo in indikacijo.

Zdravila za redke bolezni	Leto pridobitve dovoljenja za promet	ATC	Indikacija
bevacizumab	2005	L01XC07	rak kolona, rektuma, dojke, materničnega vratu, jajčnikov, nedrobnocelični rak pljuč, rak ledvičnih celic
erlotinib	2005	L01XE03	nedrobnocelični karcinom pljuč, karcinom pankreasa
posakonazol	2005	J02AC04	aspergiloza, kandidaza, kokcidiomikoza, mikoze
somatropin	2006	H01AC01	hipofizna pritlikavost, sindrom Prader-Willi, Turnerjev sindrom
sunitinib	2006	L01XE04	karcinom ledvic, gastrointestinalni stromalni tumorji, nevroendokrini tumorji
abatacept	2007	L04AA24	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis
tocilizumab	2009	L04AC07	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis
everolimus	2009	L01XE10	karcinom dojk, karcinom ledvic, rak pankreasa
eltrombopag	2010	B02BX05	idiopatska trombocitopenična purpura
pazopanib	2010	L01XE11	karcinom ledvičnih celic
ruksolitinib	2012	L01XE18	mieloproliferativne bolezni

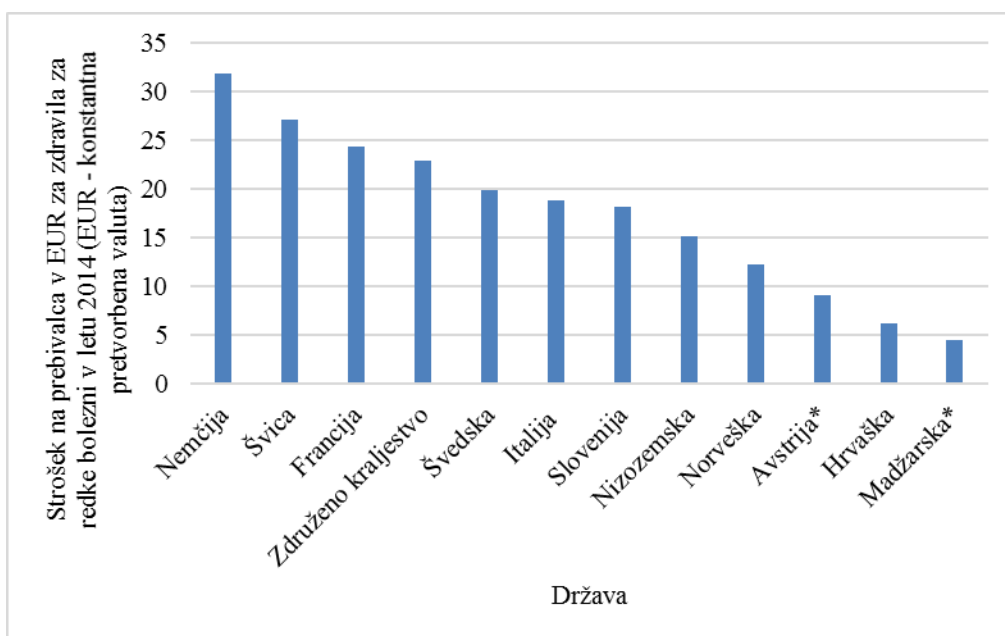
Na sliki 9 je poraba v EUR na prebivalca za 20 zdravil, razpoložljivih v vseh primerjanih državah, v petletnem obdobju 2011-2015. Strošek teh zdravil je v celotnem obdobju naraščal v vseh državah. Leta 2015 je Švica porabila največ sredstev za ta zdravila, in sicer 23,8 EUR na prebivalca, sledita ji Nemčija s 23,0 EUR na prebivalca in Francija 18,5 EUR prebivalca. Strošek na prebivalca za Slovenijo je znašal 15,7 EUR na prebivalca, to jo uvršča na 4. mesto. Približno 15 EUR na prebivalca so porabile še Nizozemska, Italija in Švedska. V Združenem kraljestvu je bil strošek na prebivalca 11,2 EUR, na Norveškem 10,0 EUR na prebivalca, v Avstriji 8,6 EUR na prebivalca (le stroški v maloprodaji), na Hrvaškem 6,3 EUR na prebivalca in na Madžarskem 4,3 EUR na prebivalca (le stroški v maloprodaji).



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

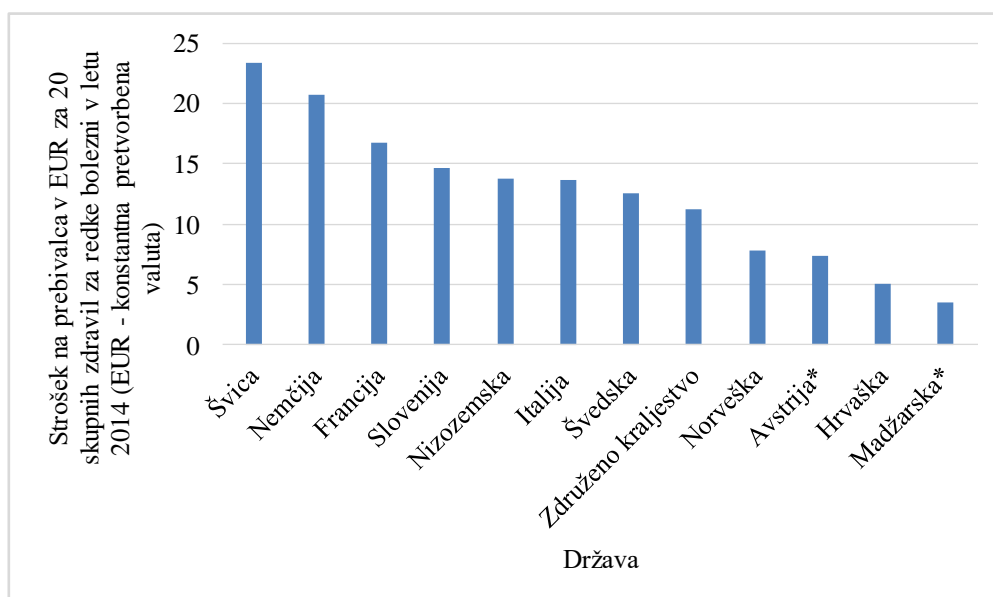
Slika 9: Strošek v EUR na prebivalca za 20 skupnih zdravil za redke bolezni v posameznem letu, od 2011 do 2015, za 12 evropskih držav.

Zdravila, ki so razpoložljiva v vseh državah, predstavljajo vsaj polovico stroška na prebivalca vseh zdravil za redke bolezni. Kot vidimo na slikah 10 in 11, slednje velja tudi za države, kjer 20 zdravil predstavlja majhen delež vseh razpoložljivih zdravil (manj kot 20 % vseh zdravil v Nemčiji).



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 10: Strošek v EUR na prebivalca za vsa zdravila za redke bolezni v letu 2014 za 12 evropskih držav.



*maloprodaja v zunanjih lekarnah

Slika 11: Strošek v EUR na prebivalca za 20 skupnih zdravil v letu 2014 za 12 evropskih držav.

6.4. Razpoložljiva zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji in njihov status v slovenskem zdravstvenem sistemu

V Sloveniji so zdravila za redke bolezni krita v celoti ali delno s strani obveznega zdravstvenega zavarovanja. Nekatera zdravila za redke bolezni so nerazvrščena, to pomeni, da jih krije posameznik v celoti sam. Večina zdravil ima omejitve predpisovanja. V razpredelnicah VIII in IX je seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni s statusom sirote in brez statusa, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014, njihove učinkovine, ATC-kode, indikacije, razvrstitve na listo in režimi predpisovanja.

Preglednica VIII: Seznam zdravil za zdravljenje redkih boleznih s statusom zdravila sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po ATC klasifikaciji.

Zdravila sirote						
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
Betain	A16AA06	Homocisteinurija	2007	P70	Rp/Spec	Cystadane
alglukozidaza alfa	A16AB07	bolezen kopičenja glikogena tip II (Pompejeva bolezen)	2006	B*	ZZ	Myozyme
Galsulfaza	A16AB08	mukopolisaharidoza VI	2006	B*	ZZ	Naglazyme
Idursulfaza	A16AB09	mukopolisaharidoza II	2007	N	H/Rp	Elaprased
velagluceraza alfa	A16AB10	Gaucherjeva bolezen	2010	P70*B*A*	H/Rp	Vpriv
Sapropterin	A16AX07	Fenilketonurije	2008	N	Rp/Spec	Kuvan
Defibrotid	B01AX01	hepatična venookluzivna bolezen	2013	N	H	Defitelio
romiplostim	B02BX04	idiopatska trombocitopenična purpura	2009	P70*	Rp/Spec	Nplate
Ikatibant	B06AC02	hereditarni angioedem	2008	P70*, B*	H/Rp	Firazyr
ambrisentan	C02KX02	pljučna hipertenzija	2008	V*	H/Rp	Volibris

Riociguat	C02KX05	pljučna hipertenzija	2014	V*	Rp/Spec	Adempas
Sildenafil	G04BE03	pljučna hipertenzija	2005	V*	Rp/Spec	Revatio
Pasireotid	H01CB05	akromegalija, hipersekrecija ACTH	2012	P70*	H/Rp in ZZ	Signifor
Tiotepa	L01AC01	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic	2010	N	H	Tepadina
Klofarabin	L01BB06	limfoblastna levkemija, limfom prekursorjskih celic	2006	B*	H	Evoltra
Nelarabin	L01BB07	limfoblastna levkemija, T-celični limfom	2007	N	H	Atriance
Azacitidin	L01BC07	mielodisplastični sindromi	2008	B*	ZZ	Vidaza
Decitabin	L01BC08	mieloična levkemija	2012	B*	H	Dacogen
trabektedin	L01CX01	rak jajčnikov, sarkomi	2007	B*	H	Yondelis
ofatumumab	L01XC10	kronična limfocitna levkemija, B-celični limfom	2010	B*	H	Arzerra
brentuksimab vedotin	L01XC12	Hodgkinova bolezen, ne-Hodgkinov limfom	2012	B*	H	Adcetris
Sorafenib	L01XE05	hepatocelularni karcinom, karcinom ledvic	2006	P100*	H/Rp	Nexavar
Dasatinib	L01XE06	kronična mielogena levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekursorjskih celic	2006	P100*	H/Rp	Sprycel
Nilotinib	L01XE08	kronična mieloična levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekursorjskih celic	2007	P100*	H/Rp	Tasigna

pleriksafor	L03AX16	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, limfom, diseminirani plazmocitom	2009	N	H	Mozobil
ekulizumab	L04AA25	paroksizmalna hemoglobinurija	2007	B* A*	H	Soliris
Talidomid	L04AX02	diseminirani plazmocitom	2008	P100*	Rp/Spec	Thalidomide Celgene
lenalidomid	L04AX04	diseminirani plazmocitom	2007	P100*	Rp/Spec	Revlimid
Pirfenidon	L04AX05	idiopatska pljučna fibroza	2011	P70*	Rp/Spec	Esbriet
Stiripentol	N03AX17	otročka mioklonična epilepsija	2007	N	Rp	Diacomit
Kofein	N06BC01	Apneja	2009	N	H/Rp	Peyona
tafamidis	N07XX08	Amiloidoza	2011	P70*	Rp/Spec	Vyndaqel
deferasiroks	V03AC03	beta talasemija	2006	P70	Rp/Spec	Exjade

* - omejitev predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi; / - ni podatka v Centralni bazi zdravil; A - seznam ampuliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala; ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija; B - seznam bolnišničnih zdravil; H - izključno za zdravljenje, ki ga je mogoče spremljati samo v bolnišnici; H/Rp - izključno za bolezni, kjer se diagnoza postavi v bolnišnici, zdravljenje pa lahko poteka zunaj bolnišnice; N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 100 %, 75 % ali 70 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; Rp - predpisovanje na zdravniški recept; Rp/Spec - predpisovanje na zdravniški recept specialista ali po njegovem pooblastilu; V - vmesna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 10 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; ZZ - za zdravljenje, ki zahteva nadzor zdravstvenega delavca in se lahko uporablja le v zdravstvenih zavodih.

Preglednica IX: Seznam ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni brez statusa zdravila sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po ATC klasifikaciji.

Ostala zdravila za zdravljenje redkih bolezni						
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
eltrombopag	B02BX05	idiopatska trombocitopenična purpura	2010	P70*	Rp/Spec	Revolade
konestat alfa	B06AC04	hereditarni angioedem	2010	B*	H/Rp	Ruconest
somatropin	H01AC01	hipofizna pritlikavost, sindrom Prader-Willi, Turnerjev sindrom	2006	P70*	H/Rp	Omnitrope
posakonazol	J02AC04	aspergiloza, kandidaza, kokcidiomikoza, mikoze	2005	P70*, N za bolnišnično rabo	Rp/Spec in H	Noxafil
humani imunoglobulini	J06BA02	transplantacija kostnega mozga, sindrom Guillain-Barre, sindromi imunske pomajkljivosti, Kawasakijev sindrom, idiopatska trombocitopenična purpura	2008	A*	H	Privigen
tegafur, kombinacije	L01BC53	rak želodca	2011	P100	Rp/Spec	Teysuno
paklitaksel	L01CD01	rak dojke, rak pankreasa	2008	B*	H	Abraxane
bevacizumab	L01XC07	rak kolona, rektuma, dojke, materničnega vratu, jajčnikov, nedrobnocelični rak pljuč, rak ledvičnih celic	2005	B*	H	Avastin
erlotinib	L01XE03	nedrobnocelični karcinom pljuč, karcinom pankreasa	2005	P100*	Rp/Spec	Tarceva
sunitinib	L01XE04	karcinom ledvic, gastrointestinalni stromalni tumorji, neuroendokrini tumorji	2006	P100*	H/Rp	Sutent

everolimus	L01XE10	karcinom dojk, karcinom ledvic, rak pankreasa	2009	P100*	Rp/Spec	Afinitor
pazopanib	L01XE11	karcinom ledvičnih celic	2010	P100*	Rp/Spec	Votrient
ruksolitinib	L01XE18	mieloproliferativne bolezni	2012	P100*	Rp/Spec	Jakavi
vismodegib	L01XX43	bazalnocelični karcinom	2013	P100*	Rp/Spec	Erivedge
filgrastim	L03AA02	Nevtropenija	2013	P100	Rp/Spec	Grastofil
filgrastim	L03AA02	rakave bolezni, transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, nevtropenija	2008	P100	Rp/Spec	Tevagrastim
tocilizumab	L04AC07	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis	2009	P70*, B*	Rp/Spec in ZZ	Roactemra
canakinumab	L04AC08	urični artritis, juvenilni revmatoidni artritis, Periodični Sindromi Povezani s Kriopirinom	2009	B*	Rp/Spec	Ilaris
natrijev oksibat	N07XX04	katapleksija, narkolepsija	2005	V*	Rp/Spec	Xyrem
deksametazon	S01BA01	makularni edem, uveitis	2010	B*	ZZ	Ozurdex

* - omejitev predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi; / - ni podatka v Centralni bazi zdravil; A - seznam ampuliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala; ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija; B - seznam bolnišničnih zdravil; H - izključno za zdravljenje, ki ga je mogoče spremljati samo v bolnišnici; H/Rp - izključno za bolezni, kjer se diagnoza postavi v bolnišnici, zdravljenje pa lahko poteka zunaj bolnišnice; N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 100 %, 75 % ali 70 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; Rp - predpisovanje na zdravniški recept; Rp/Spec - predpisovanje na zdravniški recept specialista ali po njegovem pooblastilu; V - vmesna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 10 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; ZZ - za zdravljenje, ki zahteva nadzor zdravstvenega delavca in se lahko uporablja le v zdravstvenih zavodih.

7. Razprava

7.1. Zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Evropi

Ugotovili smo, da je število zdravil za zdravljenje redkih bolezni v zadnjih letih v porastu. K temu so pripomogle evropske iniciative, kot je obvezen CP za pridobitev dovoljenja za promet in dodeljevanje statusa sirot pri Evropski agenciji za zdravila ter razvoj skupnih evropskih organizacij (na primer EURORDIS, Orphanet idr.), ki so vzpodbudile raziskave in razvoj (7). Poleg tega dodana terapevtska vrednost teh zdravil omogoča vrtooglave cene zdravil in tako je področje redkih bolezni kljub majhnemu številu bolnikov zanimivo za farmacevtsko industrijo (75).

Največ registriranih zdravil za zdravljenje redkih bolezni glede na ATC klasifikacijo izhaja iz skupine L, ki delujejo na novotvorbe in imunski sistem. Ugotovili smo, da med njimi vodijo zdravila z delovanjem na novotvorbe (L01), ki predstavljajo 28,8 % vseh registriranih zdravil za zdravljenje redkih bolezni v obdobju 2005-2014. Raziskave na področju onkologije, ki se odvijajo na globalni ravni, tako koristijo tudi razvoju zdravil za redke rakave bolezni, ki so običajno vezane na zelo specifično tarčo (npr. določeno mutacijo v genu) (7). To nakazuje, da bi se zaradi raznovrstnosti redkih bolezni bilo smiselno z njimi ukvarjati ožje in po posameznih področjih (7).

7.2. Razpoložljivost, čas razpoložljivosti in stroški za zdravila za zdravljenje redkih bolezni v posameznih evropskih državah

Nemčija ima največ zdravil za zdravljenje redkih bolezni (N=102) in prav tako je večino zdravil (N=72) omogočila med prvimi evropskimi državami, in sicer s srednjim časom enega tromesečja. Eden izmed razlogov za to je, da se v Nemčiji vsa zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet avtomatsko uvrstijo na listo zdravil, za katera je v veliki meri povrnjen tudi strošek zdravljenja (9,24). Hkrati ceno zdravila za nemški trg postavijo proizvajalci in so pri tem v večini primerov brez omejitev, z izjemo zdravil za manj resna obolenja in zdravil za zdravljenje stanj kot so akne, plešavost, erektilna disfunkcija in gube (*ang. 'lifestyle' drugs*) (24,44). V kolikšni meri bo zdravilo krito iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, se odloči na podlagi primerjave z obstoječim alternativnim zdravilom (9). Ker zdravila sirote nimajo terapevtske alternative, zanje primerjava ni mogoča in so zato v celoti krita s strani obveznega zdravstvenega zavarovanja, z

doplačilom 10 EUR za zdravilo in letno omejitvijo doplačila na 2 % letnega neto dohodka posameznika (9). Za prebivalce Nemčije, ki so zavarovani, je tako razpoložljivost zdravil sirot nevprašljiva. Zdravilu za redke bolezni, za katero že obstaja terapevtska alternativa, Inštitut za kvaliteto in ekonomsko učinkovitost v zdravstvenem sistemu (*nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG*) določi razmerje med stroškom in koristjo in na ta način določi višino kritja zdravila (44). Nemčija je izmed primerjanih držav tudi edina, ki ima zdravila iz vseh ATC skupin, na kar nakazuje že samo veliko število razpoložljivih zdravil. Nemčija tako v Evropi vodi v razpoložljivosti zdravil za zdravljenje redkih bolezni, vendar ima izmed primerjanih držav tudi največ prebivalcev (skoraj 81 milijonov v letu 2014). Ob večjem številu ljudi je verjetnost pojavnosti posamezne redke bolezni večja in s tem je lahko večja tudi potreba po zdravilih za njihovo zdravljenje. Ali je potreba po zdravilih za zdravljenje redkih bolezni v Nemčiji tudi dejansko večja in ali je prisotnih več različnih redkih bolezni in večje število obolelih, ni raziskano. Slednje drži ob predpostavki, da je pojavnost posameznih redkih bolezni povsod v Evropi enaka. Podatki o prevalenci za specifično državo so namreč skopi, registri bolnikov z redkimi boleznimi pa se šele vzpostavljajo, zato trenutno ni natančnejših podatkov o dejanskih potrebah v posameznih državah. Predpostavljeno največje število obolelih, uporaba največjega števila zdravil izmed vseh primerjanih držav in prosta postavitev cen so najverjetnejši razlogi za največji strošek na prebivalca za zdravila za redke bolezni v Evropi, ki je leta 2014 v Nemčiji znašal 32,0 EUR na prebivalca. K visokemu strošku na prebivalca vsekakor prispeva tudi večinska 100 % povrnitev stroška zdravil pacientu in s tem povezana dobra dostopnost do zdravil za redke bolezni. Strošek za 20 zdravil, s katerimi razpolagajo vse primerjane države, je v Nemčiji in vseh drugih državah izredno visok. Vendar pa je opazno, da je delež stroškov za teh 20 zdravil, glede na celoten strošek za vsa zdravila za redke bolezni, manjši v državah z večjim številom zdravil, kot je Nemčija, Združeno kraljestvo in Švedska. Glede na to, kako velik strošek 'skupna' zdravila predstavljajo, gre najbrž za pomembna zdravila, po katerih je večje povpraševanje (visoka prevalenca obolelih v okviru definicije redkih bolezni). Med njimi so zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije, idiopatske trombocitopenične purpore, pritlikavosti itd. Večina izmed omenjenih zdravil pa ima indikacijo za določeno maligno bolezen (kar 13 izmed 20 zdravil), kar bi lahko prispevalo k umestitvi teh zdravil in številčnejši prodaji, saj so rakave bolezni prednostno področje zdravstvenega varstva. Glede na podatke za Nemčijo lahko trdimo, da je ubrala dobro strategijo povezovanja

zdravstvenih ustanov, izobraževanja strokovnjakov, kliničnih raziskav in širjenja informacij in znanja o redkih boleznih (76). Da se v državi sploh izkaže potreba po zdravlilu, je namreč ključno prepoznavanje simptomov in diagnosticiranje bolezni, kar pa brez primerno usposobljenega kadra ni možno. Težavna diagnostika sicer predstavlja globalen problem, vendar se v večji razviti državi, kot je Nemčija, ta problem morda manj odraža kot drugje.

Po številu zdravil in času umeščanja Nemčiji sledi Združeno kraljestvo, ki je omogočilo uporabo zdravil med prvimi za slabo polovico svojih zdravil (42 od 95 zdravil). Po drugi strani je bil strošek na prebivalca za zdravila za redke bolezni v Združenem kraljestvu precej nižji kot v Nemčiji (18,3 EUR na prebivalca v letu 2014). Zdravstveni sistem v Združenem kraljestvu deluje po Beveridgovem modelu nacionalne zdravstvene službe in je precej zapleten (21,46). 80 % sredstev zdravstvenega sistema izhaja iz obdavčitve (46). Zanj je značilen neposredni nadzor nad oblikovanjem cen in mehanizem kritja stroškov zdravil se precej razlikuje od drugih držav (46). Združeno kraljestvo (Anglija, Wales) v nasprotju z Nemčijo, ki avtomatsko umešča zdravila (če ta nimajo terapevtske alternative), zdravila umesti na podlagi ICER vrednosti (24). ICER mejna vrednost znaša med 20 000 in 30 000 britanskih funtov na dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja (24). Za zdravila sirote je ta lahko višja, saj upoštevajo še druge dejavnike, kot je inovativnost, težka določitev ICER vrednosti in status 'ultra orphan' (manj kot 1 oboleli na 50 000 prebivalcev) (9,24). Pričakovali bi, da bi v Združenem Kraljestvu imeli manj razpoložljivih zdravil za redke bolezni, kot jih imajo, zaradi visokih cen zdravil za redke bolezni in strogega upoštevanja določene mejne vrednosti ICER. Vendar kljub temu svojim pacientom omogočajo veliko število zdravil. To je možno tudi zaradi raznih fundacij, ki finančno podpirajo dostopnost nekaterih zdravil, kot je na primer Nacionalni sklad za raka, pri čemer je ravno zdravil za zdravljenje redkih rakov med zdravili za zdravljenje redkih bolezni največ (8,9). Dodatno je možno, da proizvajalci postavijo takšno ceno, da zdravilo zadosti pogojem umestitve zdravila v sistem. Izsledki raziskav tudi potrjujejo, da so stroški za zdravila v Združenem kraljestvu bistveno nižji kot v Nemčiji; to velja tudi za zdravila za zdravljenje redkih bolezni (77). Vzrok slednjemu so lahko strožji kriteriji umeščanja vseh zdravil in omejitve predpisovanja (obstajata kontrolna meja dobička farmacevtskih družb in določen proračun zdravnikov za zdravila, izdana na recept) (26). Za boljšo primerjavo bi bilo smiselno določiti dejansko ceno teh zdravil v posameznih državah in njihovo količinsko prodajo (npr. v številu prodanih enot).

Po številu zdravil za redke bolezni Združenemu kraljestvu z 89 zdravili sledi Švedska. Od tega je 23,6 % zdravil omogočila med prvimi izmed izbranih evropskih držav, in sicer s srednjim časom 6 oz. 9 mesecev za zdravila brez statusa in tista s statusom sirote. Če upoštevamo zgolj velikost prebivalstva kot oceno velikosti potreb bolnikov, je Švedska glede števila razpoložljivih zdravil tako uspešna kot Nemčija. Zdravstveni sistem se razlikuje od sistema v Nemčiji in Združenem kraljestvu. Osnovan je na Beveridgovem modelu zdravstvenega varstva kot sistem Združenega kraljestva (21). Tako je financiran v glavnem iz davkov, ki jih pobirajo okrožni svetovi in občine z državnimi subvencijami in doplačili uporabnikov zdravil in storitev (48). Po drugi strani pa kriteriji za umestitev zdravil na listo in kritje stroškov zanje vključujejo poleg stroškovne učinkovitosti še etični in solidarnostni vidik (24). Slednja dva sta ključna za zdravila za redke bolezni, ker je stroškovna učinkovitost mnogokrat težko ocenjena ali pa so ICER vrednosti zelo visoke. Poleg tega ima Švedska različno mejno vrednost ICER glede na značilnost bolezni, za katero je zdravilo indicirano. Tako je v primeru redkih bolezni mejna vrednost postavljena višje in znaša 90 000 EUR za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (24). Zdravila za redke bolezni tako lažje zadostijo kriterijem za umestitev kot v Združenem kraljestvu, so pa umeščena nekoliko počasneje. Vseeno pa je čas umestitve glede na druge primerjane države kratek. Švedska krije 69 % sredstev za zdravljenje z zdravili za redke bolezni. Preostalih 31 % krije posameznik sam. Dostopnost do zdravil je tako dobra z vidika nabora zdravil in časa, ko so ta bolniku na voljo, a jo omejuje razmeroma velik delež doplačila. Kljub visoki kupni moči v državi si nekateri bolniki morda ne morejo privoščiti zdravljenja.

Tudi druga skandinavska država Norveška, z najvišjim BDP na prebivalca v SKM v letu 2014, izmed vseh primerjanih držav razpolaga z velikim številom zdravil za redke bolezni (N=80). Od tega je 12 zdravil omogočila kot ena izmed prvih evropskih držav. Pri njihovem umeščanju upošteva stroškovno učinkovitost, redkost bolezni in pomanjkanje ustrezne terapije (50). Vendar pa je na Norveškem definicija redke bolezni drugačna od splošne evropske definicije, saj velja bolezen za redko, če prizadene manj kot 1 osebo na 10 000 prebivalcev (51). Tako nekatera zdravila, ki smo jih zajeli v raziskavi, na Norveškem ne veljajo kot zdravila za redke bolezni. Po podatkih naj bi 35,6 % zdravil sirot bilo namenjenih zdravljenju bolezni, ki prizadenejo manj kot 1 osebo na 10 000 prebivalcev v EU (7). Kljub temu so v raziskavi obravnavana zdravila za redke bolezni na

Norveškem umeščena hitro (srednji čas je 6 mesecev). Vendar je povračilo stroškov urejeno tako, da pacient sam zaprosi zanj preko osebnega zdravnika (51). Na ta način je zmanjšan dostop do dragih zdravil, ki pa jih je med zdravili za redke bolezni veliko (51). Leta 2014 so na Norveškem za vsa zdravila namenili največ sredstev med primerjanimi državami, z izjemo Švice. Hkrati ima Norveška enega izmed najmanjših stroškov za zdravila za redke bolezni (12,2 EUR na prebivalca), čeprav razpolaga z velikim številom zdravil. Nižji strošek na prebivalca v istem letu smo opazili le še na Hrvaškem, ki razpolaga s polovičnim številom zdravil za redke bolezni, in pri Avstriji in Madžarski, ki poročata le o zdravilih v maloprodaji in kjer zdravila v bolnišnicah niso upoštevana. Najmočnejši razlog za nizko porabo sredstev za zdravila za redke bolezni na Norveškem je verjetno v zmanjšanem dostopu do dragih zdravil. Prav tako precejšen delež zdravil ne spada med zdravila za redke bolezni in možno je, da sta financiranje in dostop do teh zdravil dodatno otežena.

Švica je v naši raziskavi edina država, za katero ne velja obvezen CP za pridobitev dovoljenja za promet za zdravila sirote, ker ni del EU ali Evropskega gospodarskega prostora (5). Ima zelo visok BDP na prebivalca v SKM (162; EU28=100), vendar v primerjavi z drugimi gospodarsko primerljivo močnimi državami razpolaga z manj zdravili za redke bolezni. Svojim pacientom omogoča dostop do 52 zdravil za redke bolezni. Strošek zanje je leta 2014 znašal 27,0 EUR in je med najvišjimi, medtem kot delež, ki ga ta strošek predstavlja glede na vsa sredstva za zdravila (4,5 %), Švica ne izstopa. Vseeno pa je glede na število zdravil za redke bolezni strošek velik. Čeprav je 18 zdravil umestila kot ena izmed prvih, ni tako hitra pri njihovem umeščanju in ima opazno največjo razliko med srednjima časoma umestitve zdravil, ki imajo status sirote (1 leto) in zdravil brez statusa sirote (0,5 let). Švica nima institucionalne HTA agencije, kot sta na primer NICE (*ang. National Institute for Health and Care Excellence*) v Združenem kraljestvu in IQWiG v Nemčiji (9,50,60). Pri umestitvi upoštevajo izsledke HTA institucij v drugih državah (60). Novo zdravilo ocenijo s pomočjo dognanj v Nemčiji, Združenem kraljestvu, Danskem, Nizozemskem, Franciji in Avstriji ter tudi s primerjavo obstoječe terapije znotraj države (učinkovitost, cena dnevne terapije), kar so lahko razlogi za daljši čas umeščanja (60). Pri umeščanju zdravil za redke bolezni upoštevajo poleg stroškovne učinkovitosti še solidarnost in pravičnost, ki prispevata k lažjemu umeščanju zdravil za redke bolezni (9). Običajno pa od predložitve dokumentacije za umestitev do dejanske umestitve preteče 4-5

mesecev (60). Zdravila lahko pridobijo dovoljenje za promet tudi po pospešenem postopku in v tem primeru je čas do umestitve krajši (60). Švicarski bolniki morajo poleg premije osnovnega zdravstvenega zavarovanja in izbrane odbitne franšize za zdravila plačati 10 % doplačil z maksimalnim letnim zneskom 700 švicarskih frankov (60). Osnovno zdravstveno zavarovanje je financirano z enotno premijo, ki jo mora plačevati mesečno vsak posameznik (60,78). Sredstva se torej ne zbirajo preko davkov in vanj prav tako ne vplačujejo delodajalci (78). Velikost premije se razlikuje od kantona do kantona, od izbire zdravstvene zavarovalnice, izbire odbitne franšize (od 300 do 2500 CHF) in izbire zavarovalnega modela (standarden ali napreden) (60). Zvezne in deželne vlade posameznikom z nizkimi dohodki subvencionirajo zdravstveno zavarovalno premijo, kar olajša dostopnost do zdravstvenih storitev (60,79). Stroški zdravil se povrnejo za zdravila na pozitivni listi in za tista nerazvrščena zdravila, ki izkazujejo bistveno korist za zdravljenje življenjsko ogrožajoče bolezni ali če ni na voljo nobene alternativne terapije, kar sta značilnosti redkih bolezni (60). Slednje zaradi visokih cen zdravil za redke bolezni izboljšuje dostopnost do njih.

V Italiji je v nasprotju s Švico v uporabi veliko število zdravil za redke bolezni (N=84), srednji čas umeščanja pa je še daljši (1,25 leta) in bolj podoben tistemu na manjših trgih, kot so madžarski, hrvaški in slovenski. Italija namreč zdravila za redke bolezni umešča s standardnim postopkom določanja cene in povračila sredstev ali s pomočjo sredstev iz posebnega sklada Italijanske agencije za zdravila (*it. Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA*) (21,80). AIFA je v Italiji glavni regulativni organ na področju zdravil, ki se ukvarja s pridobitvijo dovoljenja za promet, farmakovigilanco, določanjem cene, povračilom sredstev, informiranjem zdravstvenih delavcev in pacientov ter z upravljanjem z izdatki za zdravila (24,81). Zajamčene minimalne ravni zdravstvenih storitev, umeščanje in določanje povračila stroškov zdravil so enake povsod v Italiji, vendar pa imajo italijanske regije precejšnjo raven avtonomije, zato lahko pride med njimi do manjših razlik v pogojih in načinih plačevanja medicinskih in farmacevtskih storitev (npr. razlika v doplačilih za zdravila) (53). Za vsa zdravila v Italiji, ki pridobijo dovoljenje za promet po CP ali po nacionalnem postopku, se uporablja standardni postopek (24). Po standardnem postopku AIFA oceni klinično vrednost zdravila, pri čemer upošteva obstoj alternativne terapije, razmerje med koristjo in tveganjem v primerjavi z obstoječo terapijo in socialno ekonomsko korist (24). Umestitev zdravil brez primerne alternativne terapije je podprta s

posebnim zakonom, kar je na področju redkih bolezni pogosto (24). Poleg tega v specifičen AIFA sklad za redke bolezni prispevajo farmacevtska podjetja za raziskave in lažji dostop do zdravil za te bolezni (24). Slednji omogoča tudi alternativen način dostopa pacientov do teh zdravil, saj so nekatera zdravila lahko na voljo že pred pridobitvijo dovoljenja za promet (7,9,24). BDP na prebivalca v SKM je bil v Italiji leta 2014 malo pod povprečjem 28 držav EU (96; indeks EU28=100), vendar je država za zdravila namenila precej sredstev (432,45 EUR na prebivalca), in sicer več kot na uspešnejših trgih, kot je npr. švedski. Od tega so v letu 2014 namenili za zdravila za redke bolezni 4,3 % vseh sredstev za zdravila. Večina stroškov zanje je tudi v celoti povrnjenih (7,24). Dodatno so v Italiji ustanovili nacionalni center za redke bolezni in uvedli regionalne registre bolnikov, centre za diagnosticiranje in zdravljenje redkih bolezni, centre za izmenjavo informacij ter znanja o redkih boleznih (82). Vsi regionalni podatki so poročani in zbrani v nacionalnem registru za redke bolezni (82). Po številu zdravil in mehanizmih njihovega umeščanja je Italija konkurenčna gospodarsko močnejšim državam, vendar na slabši dostop do teh zdravil vpliva dokaj dolg čas umeščanja.

Tako kot Italija tudi Francija ogromno vlaga na področje redkih bolezni. Njihov nacionalni plan za redke bolezni je zgled številnim državam in glavna cilja sta zagotovitev enakopravnosti za pridobitev diagnoze in zdravljenja ter skrb za bolnike z redkimi boleznimi (24). Skrb zanje vključuje splošno razširitev znanja o epidemiologiji redkih bolezni, prepoznavanje njihove specifičnosti, informiranje pacientov, zdravstvenih delavcev in širše javnosti, usposabljanje strokovnjakov za lažje prepoznavanje simptomov, dostop in zagotovitev dobre zdravstvene oskrbe, poleg tega pa tudi pomoč različnim združenjem pacientov, spodbujanje raziskav in inovacij na področju redkih bolezni, povezovanje na državni in evropski ravni in prizadevanje za umestitev zdravil sirot v zdravstveni sistem (24). V Franciji je v kontinuirani uporabi 77 obravnavanih zdravil za redke bolezni, od katerih jih je 14 umestila kot ena izmed prvih med primerjanimi državami. Pri oceni vrednosti zdravila v Franciji med drugimi merili upoštevajo tudi redkost bolezni (24). Po določitvi vrednosti zdravila se glede cene pogajajo s proizvajalcem (24). Postopki oblikovanja in določanja cen ter pogajanja s proizvajalcem so najverjetneje glavni razlog za to, da je čas umestitve zdravila daljši kot v najhitrejših državah Nemčiji, Združenem kraljestvu, na Švedskem in Norveškem (srednji čas umeščanja je 0,75 let za zdravila s statusom sirote in 1 leto za zdravila brez statusa).

Strošek za zdravila za redke bolezni je v Franciji leta 2015 znašal približno 29 EUR na prebivalca, kar je eden izmed treh največjih stroškov v omenjenem letu poleg Nemčije in Švice. Stroški za zdravila za redke bolezni so francoskim pacientom v celoti povrnjeni, saj jih 65 – 100 % povrne obvezno zdravstveno zavarovanje, razliko pa dopolnilno zdravstveno zavarovanje (9,52). Veliko število zdravil, razmeroma kratek čas umeščanja, višina namenjenih sredstev za zdravila za redke bolezni ter visok delež kritja stroškov v okviru obveznega in dopolnilnega zavarovanja uvrščajo Francijo med države z zelo dobro dostopnostjo pacientov do teh zdravil.

Nizozemska umešča zdravila podobno hitro kot Francija. Obravnavana zdravila s statusom sirote je umestila s srednjim časom 0,75 leta, za zdravila brez statusa pa v 0,88 leta. Razpolaga s 63 zdravili za zdravljenje redkih bolezni in je tako uspešnejša od Švice, Slovenije in Hrvaške, a hkrati manj uspešna od drugih zajetih velikih trgov zdravil. Zaradi manjšega števila zdravil je bil na Nizozemskem v letu 2014 strošek na prebivalca za zdravila za redke bolezni 15 EUR, kar je najmanj med zahodnimi evropskimi državami, hkrati pa tudi manj kot na primer v Sloveniji, ki razpolaga z desetimi zdravili manj. Umeščanje in oblikovanje cen zdravil na Nizozemskem poteka za vsa zdravila enako in temelji na določitvi stroškovne učinkovitosti in finančnega učinka na proračun (47). Opravi se farmakoeekonomska analiza, v okviru katere se oceni razširjenost bolezni, upošteva se skupina ljudi, za katero je zdravilo indicirano, upošteva se tudi, v kolikšni meri bo nova terapija nadomestila staro, pregledajo uporabo (odmerjanje in čas zdravljenja), cena zdravila, nenamenska uporaba in dejavniki, ki bi lahko zmanjšali ceno zdravil in zdravljenja (47). Pri umeščanju zdravil nista upoštevana vidika solidarnosti in pravičnosti (etični vidik), kar je možen razlog, da nekatera zdravila za redke bolezni zaradi visoke cene niso bila umeščena (24). Vendar pa Nizozemska aktivno oblikuje nove sheme hitrejšega dostopa do novih zdravil sirot, njihova uporaba pa je včasih omogočena tudi ob pomanjkanju podatkov o klinični in stroškovni učinkovitosti, saj lahko proizvajalec zaprosi, da se predložitev slednjih spregleda (24). Poleg tega se za zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki so novitete za diagnosticiranje in zdravljenje, omogoči uporaba v univerzitetnih bolnišnicah za obdobje treh let, ki v tem času zbirajo podatke klinične in stroškovne učinkovitosti zdravila (24). Raziskave, razvoj in uporabo zdravil sirot prav tako vzpodbuja Usmerjevalni odbor za zdravila sirote (*ang. Steering Committee of Orphan Drugs*), ki vključuje skupine pacientov, izobraževalne ustanove, industrijo, zavarovalnice

in agencije za registracijo in umeščanje zdravil (24). Po hitrosti umeščanja je Nizozemska med uspešnejšimi evropskimi državami, hkrati pa ima zastavljenih veliko mehanizmov, ki lajšajo dostop do zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Kljub temu je število razpoložljivih zdravil nižje kot v drugih državah, prav tako pa se za omejevanje izdatkov določajo posamezne omejitve predpisovanja in to dodatno omejuje dostop pacientov na Nizozemskem do teh zdravil.

Avstrija in Madžarska sta z drugimi državami težje primerljivi, saj smo zanje pridobili podatke samo iz maloprodaje. Kljub temu smo v Avstriji v kontinuirani uporabi za obdobje od leta 2005-2014 zaznali kar 65 zdravil in od teh je bila uporaba za 11 omogočena med prvimi v Evropi. Tudi avstrijski srednji čas umeščanja je kratek in za zdravila s statusom sirote znaša 0,75 leta, za zdravila brez statusa pa 0,63 leta. Po tem lahko sklepamo, da je število zdravil v tej državi še mnogo večje in da bi jo ob vplogledu v podatke o uporabi v bolnišnicah morda lahko postavili ob bok Franciji, Italiji, Norveški in Švedski. Poleg tega je zdravstveno varstvo v Avstriji osnovano na Bismarckovem modelu in je financirano iz prispevkov za zdravstveno zavarovanje (50 %), osebnih prispevkov (30 %; iz 'žepa' posameznika in zasebnega zdravstvenega zavarovanja) ter iz davkov (20 %) (83). Pri umeščanju in kritju zdravil s strani obveznega zdravstvenega zavarovanja Avstrija upošteva farmakološke analize zdravila (primerjava s terapevtsko alternativo, inovativnost), klinično-terapevtske izsledke (ciljna populacija, učinkovitost, pričakovano trajanje in pogostnost zdravljenja) in učinek na proračun (54). Zdravila, ki jih krije obvezno zdravstveno zavarovanje, se razvrstijo v eno od določenih kategorij, med katerimi naj bi bila zdravila sirote krita v celoti, vendar pa mora zdravnik dobiti odobritev za njihov predpis (9,54). V vsakem primeru mora pacient za vsak izdan recept doplačati participacijo, a vsota doplačil ne sme presegati 2 % letnega dohodka (54). Avstrija sicer glede na podatek iz leta 2014 za vsa zdravila namenja malo sredstev glede na visok BDP na prebivalca v SKM (130; EU28=100). Slednje lahko sklepamo iz primerjave z drugimi evropskimi državami s podobnim standardom, kot so Nizozemska, Nemčija in Švedska. Za zdravila za redke bolezni v maloprodaji je bil strošek na prebivalca 9,1 EUR. Ker v tem strošku ni zajet izdatek za zdravila, porabljen v bolnišnicah, je primerjava porabe sredstev z drugimi državami otežena. Vendar pa je razvidno, da je avstrijska poraba sredstev za zdravila za redke bolezni vseeno razmeroma blizu celotne porabe sredstev v istem letu na Norveškem, ki je gospodarsko uspešnejša in kjer je upoštevano večje število zdravil.

Avstrija se tako kljub omejenim podatkom v podatkovni bazi zdi ena uspešnejših držav pri zagotavljanju dostopnosti pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni, tako glede na čas do kontinuirane uporabe, razmeroma visoko število zdravil in kritje stroškov zanje.

Tudi za Madžarsko smo v bazi dobili podatke o prodaji zdravil za redke bolezni samo v maloprodaji. Število zdravil v kontinuirani prodaji znaša 47, dejansko pa je gotovo razpoložljivih še več zdravil, ki so v uporabi v bolnišnicah. Pri umeščanju zdravil Madžarska upošteva finančne (učinek na proračun, delitev tveganja), klinične (klinična in stroškovna učinkovitost) in tržne (dogovarjanje glede cene) dejavnike (84). Čas študije finančnega učinka zdravila na državni proračun in klinične posledice umestitve mora biti dovolj dolg, da se slednje izkaže za sprejemljivo (58). Zato ni presentljivo, da je ugotovljen čas umeščanja zdravil dolg (brez statusa sirote 1,75 let in 1,5 let za zdravila s statusom). Čeprav ima v dejanski uporabi najbrž še več zdravil kot gospodarsko veliko uspešnejša Švica, je po številu zdravil uvrščena med države s slabšo razpoložljivostjo. Madžarska je namreč ena izmed držav srednje in vzhodne Evrope, kjer je velika omejitev javnih sredstev glede financiranja zdravil (59). Slednje se kaže v majhnem strošku na prebivalca vseh zdravil (leta 2014 je znašal 145,6 EUR na prebivalca) in prav tako v majhnem strošku zdravil za redke bolezni (4,4 EUR na prebivalca, upoštevajoč, da je podatek samo za maloprodajo). Poleg Norveške, ki nameni za zdravila za redke bolezni samo 2,5 % vseh sredstev za zdravila, namenita Avstrija in Madžarska še najmanjši delež. Vendar za ti dve državi nimamo podatkov o prodaji v bolnišnicah, zato lahko predpostavljamo, da je delež stroškov za zdravila za redke bolezni tako v Avstriji kot na Madžarskem vsaj kak odstotek višji. V državah kot je Madžarska, kjer se javna sredstva za zdravila omejujejo bolj strogo, je tako upoštevanje solidarnosti kot pomembnega dejavnika pri umeščanju zdravil za redke bolezni praktično nemogoče (59). Njihov učinek na proračun za zdravila je prevelik in tako ostane za zdravljenje bolj razširjenih bolezni občutno manj denarja (59). Na Madžarskem je zaradi majhnega števila zdravil za redke bolezni, počasne umestitve in nizke porabe sredstev za ta zdravila (kar je zagotovo tudi posledica nizkega proračuna države za zdravila) dostopnost do zdravil za redke bolezni slabša kot v drugih državah z izjemo Hrvaške.

Tako kot Madžarska ima tudi Hrvaška nizek proračun za zdravila in na splošno nizek BDP na prebivalca v SKM (59; EU28=100) (85). Glavni kriterij za umestitev zdravil na

Hrvaškem je stroškovna učinkovitost zdravila (56). Pri oceni stroškovne učinkovitosti je cena zdravila odločilnega pomena, zaradi tega se inovativna zdravila na Hrvaškem zelo težko uvrstijo na listo (57). Leta 2014 je Hrvaška za zdravila za redke bolezni porabila 6,1 EUR na prebivalca. To predstavlja najnižjo porabo izmed vseh primerjanih držav z izjemo Madžarske, kjer pa najbrž tudi namenjajo več sredstev za omenjena zdravila, kot smo jih uspeli določiti v tej raziskavi zaradi poročanih podatkov. Podatek o hrvaški celotni porabi sredstev za zdravila na spletnem portalu OECD ni poročan, zato nismo mogli oceniti, kakšen delež vseh izdatkov za zdravila predstavljajo takšni izdatki za zdravila za redke bolezni. Vsekakor pa Hrvaška razpolaga s tretjino registriranih zdravil za redke bolezni v obdobju 2005-2014 (43 zdravil), kar je dokaj nizek delež zdravil. Glavni razlog je gotovo inovativnost teh zdravil in specifičnost področja ter posledično visoka cena teh zdravil. Kljub temu pa so tudi na Hrvaškem vzpostavljeni določeni mehanizmi povečevanja dostopa do teh zdravil. Čeprav se v hrvaškem zdravstvenem sistemu zdravila lahko razvrstijo na listo brez doplačil ali z doplačili, so zdravila sirote izključena iz kakršnihkoli doplačil, ker vlada vodi poseben proračun za ta zdravila (56,57). Po drugi strani pa druga zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki nimajo statusa sirote, niso tako zlahka dostopna (85). Hkrati ima Hrvaška tako kot na primer Avstrija še participacijo za izdan recept (okoli 2 EUR na recept) (56). Postopki umeščanja zdravil so obsežni in to se kaže v tem, da Hrvaška potrebuje največ časa za umestitev zdravil (skoraj 2 leti za zdravila brez statusa in slaba tri leta za zdravila s statusom sirote) izmed izbranih evropskih držav. Cena se namreč oblikuje z referenčnim določanjem cene zdravila, pri čemer upoštevajo najnižjo ceno zdravila v drugih evropskih državah (Slovenija, Španija, Češka, Francija in Italija) (56). Odbor za umestitev zdravil pa se odloča glede inovativnih zdravil zgolj enkrat ali dvakrat na leto, kar je zelo malo (57). Na podlagi majhnega števila zdravil za redke bolezni, dolgega časa do uporabe teh zdravil in majhnega stroška na prebivalca lahko sklepamo, da na Hrvaškem marsikateri bolnik z redko boleznijo ne more prejemati ustreznega zdravila.

7.3. Razpoložljivost, čas razpoložljivosti in stroški za zdravila za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji

V Sloveniji imamo v kontinuirani uporabi 53 zdravil za redke bolezni. Samo v enem primeru je Slovenija omogočila uporabo zdravila kot ena izmed prvih evropskih držav (za brentuksimab vedotin, Adcetris[®], in sicer za zdravljenje C30-pozitivnega Hodgkinovega

limfoma). Slovenija pri umestitvi, razvrstitvi in oceni zdravil za redke bolezni na listo zdravil, za katera je strošek zdravljenja povrnjen iz javnih sredstev, poleg ekonomskih meril in meril učinkovitosti upošteva tudi etični vidik (86). Nekatera zdravila za redke bolezni so krita v celoti, druga delno, nekatera pa ne (8). Skoraj vsa imajo določeno tudi neko omejitev predpisovanja, s katero se uporaba in strošek za ta zdravila omeji (22). Tako kot drugod so tudi v Sloveniji cene zdravil za redke bolezni v primerjavi z drugimi zdravili visoke zaradi njihove specifikke, pri čemer najvišjo dovoljeno ceno določimo preko cen v referenčnih državah (Avstrija, Francija, Nemčija) (86). Vse tri države, ki jih referiramo, imajo višji BDP na prebivalca v SKM, kot ga ima Slovenija, poleg tega pa ima Nemčija najvišje cene zdravil v Evropi. Tako so posledično tudi cene zdravil v Sloveniji razmeroma visoke. Nemčija in Francija sta državi z velikim številom prebivalcev in predvidenim večjim številom obolelih in sta tako bolj zanimivi za proizvajalce. Slovenija ima s tega stališča težko nalogo dosegati primerljiv standard. Z referiranjem uspešnejših držav in ohranjanjem razmeroma visoke cene zdravila na majhnem trgu lahko Slovenija omogoča večjo dostopnost do posameznih zdravil. Nenazadnje pa se t.i. dogovorjena cena, to je končna cena, po kateri se bo zdravilo v Sloveniji tržilo, ki je običajno nižja od začetne določene najvišje dovoljene cene, določi po pogajanjih s ponudniki zdravil (86). V primeru zdravil za redke bolezni in sploh zdravil sirot je problem, da so ta edina za določeno indikacijo in se jih ne proda veliko glede na preostala zdravila. Dogovori o ceni in razni popusti (sploh količinski) so težje izvedljivi. V takšnih primerih so toliko bolj uporabni različni programi usmerjenega privzema, od katerih so v Sloveniji možni dogovori o razmerju cena zdravila – obseg prodaje, dogovor o povračilu prekoračenih stroškov in dogovori o delitvi tveganja (86). Slovenija umešča zdravila za zdravljenje redkih bolezni počasi, in sicer s srednjim časom 1,25 leta. Od primerjanih držav samo Hrvaška in Madžarska potrebujeta še dlje, razlog za to pa sta najverjetneje dolga postopka umeščanja in oblikovanja cene.

V Sloveniji strošek terapije (če je posameznik tudi dopolnilno zavarovan) krijemo za večino zdravil za redke bolezni v celoti. Velik strošek na prebivalca v letu 2014 kaže na velik pomen zdravil za redke bolezni, saj znaša približno 18,1 EUR na prebivalca. Deloma celo nakazuje na to, da v Sloveniji področje redkih bolezni obravnavamo prednostno. Delež sredstev za redke bolezni je namreč v Sloveniji izmed vseh analiziranih držav največji, vendar v celotnem strošku za vsa zdravila niso zajeta zdravila v bolnišnicah, zato je dejanski delež za zdravila za redke bolezni nekoliko nižji. Strošek na prebivalca je

vseeno visok glede na število slovenskega prebivalstva in slovenski BDP na prebivalca v SKM. Po številu zdravil se sicer lahko primerjamo le s Švico in morda še z Nizozemsko, po porabi sredstev zanje pa z Italijo, Švedsko in Združenim kraljestvom, ki razpolagajo z bistveno večjim številom zdravil. Slovenija ima za svojo velikost in sredstva razmeroma veliko število zdravil za redke bolezni, vendar zdravila umešča počasi. Nekatera izmed zdravil za redke bolezni v Sloveniji so nerazvrščena in bi jih moral posameznik kriti sam, a v večini primerov bolnišničnih zdravil to pomeni, da zdravljenje krije ustanova, kjer je pacient zdravljen. Dostopnost do zdravil za redke bolezni se v Sloveniji zdi prioriteta, vendar predstavlja visok strošek za državo. Kljub temu lahko zaključimo, da je dostop do zdravil za redke bolezni v Sloveniji dober.

8. Sklep

Ugotovili smo:

- Izmed registriranih zdravil za redke bolezni med letoma 2005 in 2014 je največ namenjenih zdravljenju redkih rakavih ali imunskih bolezni.
- Dobra polovica (56,8 %) obravnavanih registriranih zdravil za redke bolezni ima status sirote, kar daje proizvajalcem boljše možnosti za trženje.
- Število razpoložljivih zdravil za redke bolezni v državah je med 43 in 102 izmed 125, njihov čas razpoložljivosti je od 3 mesecev do 2,75 leta ter porabljena sredstva se med državami pomembno razlikujejo (od 6,0 do 37,9 eurov na prebivalca v letu 2015).
- Različni sistemi umeščanja in oblikovanja cen ter proračuni držav močno vplivajo na dostopnost do zdravil za redke bolezni.
- Zgled v vseh pogledih je Nemčija, ki ima največ zdravil (102 od 125), jih najhitreje umešča (v 3 mesecih) in zanje nameni največ sredstev (37,9 eurov na prebivalca v letu 2015).
- V Sloveniji imamo v kontinuirani uporabi 53 zdravil za redke bolezni, ki so večinoma v celoti krita iz javnih sredstev (41 zdravil). Razpoložljiva zdravila smo umestili kasneje kot večina drugih držav, s srednjim časom, daljšim od 1 leta, vendar zanje namenimo primerljivo veliko sredstev kot nekateri večji in pomembnejši evropski trgi zdravil.

9. Literatura

1. Dovoljenje za promet z zdravilom. Pridobljeno s: https://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/dovoljenje_za_promet_z_zdravilom/ (dostop: maj 2016)
2. The Mutual Recognition Procedure - European Commission. Pridobljeno s: http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-mutual-recognition_en.htm (dostop: maj 2016)
3. Zakon o zdravilih. Uradni list Republike Slovenije, št. 17/2014 z dne 7.3.2014.
4. The centralised Procedure. Pridobljeno s: http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en.htm (dostop: maj 2016)
5. EMA. European Medicines Agency - What we do - Authorisation of medicines. Pridobljeno s: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp (dostop: maj 2016)
6. EMA. European Medicines Agency - Orphan designation - Medicines for rare diseases. EMA. 2015. Pridobljeno s: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp (dostop: maj 2016)
7. Zbornik Redke bolezni. 2015. Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi.
8. Detiček A, Čačilo T, Janžič M, Locatelli I, Kos M. Razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji. Farmacevtski vestnik, 2016;67(4):200–212.
9. Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. PLoS One. 2015;10(10):1–24.
10. About Rare Diseases | www.eurordis.org. Pridobljeno s: <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases> (dostop: maj 2016)
11. Orphanet: About rare diseases. Pridobljeno s: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN (dostop: maj 2016)
12. Orphanet. Pridobljeno s: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (dostop: maj 2016)
13. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe. Pridobljeno s: <http://www.eurordis.org/> (dostop: maj 2016)
14. Orphanet. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, January 2016. Pridobljeno s: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf. (dostop: marec 2016)
15. Hall AK, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and the US. Intractable rare Dis Res. 2014;3(1):1–7. Pridobljeno s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25343119> (dostop: maj 2016)
16. Uredba (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah.

17. Liikanen E. Criteria for designation 1. Off J Eur Communities. 2000;103/5(847): 5–8.
18. Orphanet: About orphan drugs. Pridobljeno s: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN (dostop: maj 2016)
19. Promoting the orphan drug development. Pridobljeno s: <http://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development> (dostop: maj 2016)
20. Orphanet: About orphan drugs. Pridobljeno s: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR (dostop: maj 2016)
21. Lameire N, Joffe P, Wiedemann M. Healthcare systems - an international review: an overview. 1999;14(6):3–9.
22. Kos M. Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. Farmaceutski vestnik, 2015;66(3):239–244.
23. Kanavos P., Vadoros S., Irwin R., Nicod E., Casson M., Medical Technology Research Group – LSE Health, London School of Economics and Political Science. Razlike v stroških in dostopu do farmacevtskih izdelkov v EU. 2011. Evropski parlament.
24. Garau M, Mestre-Ferrandiz J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. OHE Brief. 2009;(52):1–32.
25. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):62.
26. Drummond M, Jönsson B, Rutten F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. Health Policy. 1997; 40(3):199–215.
27. Giuliani G, Selke G, Garattini L. The German experience in reference pricing. Health Policy. 1998; 44(1):73–85.
28. Lopez-Casasnovas G, Puig-Junoy J. Review of the literature on reference pricing. Health Policy (New York). 2000;54(2):87–123.
29. Consulting Q, Assistant A. Rising Number of Orphan Drug Designations at both FDA and EMA Increasing Worldwide Orphan Drug Sales and Share of Prescription Drug Market (1998 to 2018). 2014;1–23.
30. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. 2008;14(2):16–17.
31. Burls A, Austin D, Moore D. Commissioning for rare diseases: view from the frontline. Bmj. 2005;331(7523):1019–1021.
32. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. J Pharm Bioallied Sci. 2010;2(4):290–299.
33. Stedt J, Bonnedahl J, Hernandez J, McMahon BJ. Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. Rare Dis Orphan Drugs J. 2014;1(3):83–97.

34. Muscolo LA, Bernardini C, Siviero PD, Montilla S, Pani L. Managed entry agreements. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):O27.
35. Kanavos P, Ferrario A. Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. *Health Affairs (Millwood).* 2013;(April 2013):1–150.
36. WHO | Health technology assessment. 2015. WHO.
37. Understanding Health Technology Assessment (HTA). 2008. Health Equality Europe.
38. Panteli D, Ewout van G, Quentin W, Maresso A, Robida A, Poldrugovac M, Jarc S, Kramberger B, Ceglar J, Popovič B, Kostnapfel T, Mate T, Rotar Pavlič D, Čufar A. Pregled procesa nakupovanja in plačevanja zdravstvenih storitev. 2015.
39. Prevolnik Rupel V, Simčič B, Turk E. Terminološki slovar izrazov v sistemu zdravstvenega varstva. 2014. Ministrstvo za zdravje RS.
40. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):42.
41. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. Ljubljana. 2009. Ministrstvo za zdravje RS.
42. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10(1):53.
43. HTA Core Model® | EUnetHTA. Pridobljeno s: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model> (dostop: junij 2016)
44. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Germany. Pridobljeno s: <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/Germany.asp> (dostop: avgust 2016)
45. Toumi M, Rémuzat C, Vataire A-L, Urbinati D. External reference pricing of medicinal products : simulation- based considerations for cross- country coordination Final Report. 2014. European Commission.
46. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - United Kingdom. Pridobljeno s: <http://www.ispor.org/htaroadmaps/uk.asp#2> (dostop: avgust 2016)
47. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - The Netherlands. Pridobljeno s: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Netherlands.asp> (dostop: avgust 2016)
48. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Sweden. Pridobljeno s: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Sweden.asp> (dostop: avgust 2016)
49. Urbinati D, Toumi M. PHP147 Early Access Programmes (EAPs): Review of the European System. *Value in Health.* 2012;15(7):A315.
50. WHO - Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015. Pridobljeno s: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/273819/WHO-Medicines-Report-FINAL2015.pdf (dostop: avgust 2016)

51. Wiss J. Priority setting and rare diseases. 2015. The National Center for Priority Setting in Health Care Linköping University.
52. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - France. Pridobljeno s: <http://www.ispor.org/htaroadmaps/france.asp#Diagram> (dostop: avgust 2016)
53. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Italy. Pridobljeno s: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Italy.asp> (dostop: avgust 2016)
54. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Austria. Pridobljeno s: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Austria.asp> (dostop: avgust 2016)
55. Jansen B. Legal, Ethical, Social Aspects of Public Health Care in Europe and Beyond: Croatia, Japan, Portugal and Turkey. 2010.
56. Vogler S, Habl C, Bogut M, Vončina L. Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States. *Croat Med J.* 2011;52(2):183–197.
57. Draganić P. ISPOR Croatia Chapter: Pricing & Reimbursement Overview in the Republic of Croatia. 2009. ISPOR 12th Annual European Congress. Pariz, Francija.
58. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Hungary. Pridobljeno s: <http://www.ispor.org/htaroadmaps/hungary.asp> (dostop: avgust 2016)
59. Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11(1):72.
60. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Switzerland. Pridobljeno s: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/SwitzerlandPH.asp> (dostop: avgust 2016)
61. Kos M. Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. *Farmaceutski vestnik.* 2015;66(3):231-238.
62. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Uradni list Republike Slovenije, št. 35/2013 z dne 26.4.2013.
63. ZZZS - Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene. Pridobljeno s: https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_in_zivila/ (dostop: avgust 2016)
64. Cene zdravil. Pridobljeno s: <https://www.jazmp.si/cenezdravil/> (dostop: avgust 2016)
65. Kunić R. Obvezno zdravstveno zavarovanje. Pridobljeno s: <http://www.zzs.si/zzs/internet/zzs.nsf/o/875E847A07B8589AC1256D34002A1360> (dostop: avgust 2016)
66. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list Republike Slovenije, št. 72/2006 z dne 11.7.2006.
67. Turk E, Rupel VP. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (HTA) v Sloveniji – status quo, izzivi, predlogi. 2010;(26):3–13.
68. Najvišje dovoljene cene zdravil. Pridobljeno s:

- https://www.jazmp.si/cenezdravil/najvisje_dovoljene_cene_zdravil/ (dostop: avgust 2016)
69. European Medicines Agency. Pridobljeno s: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostop: avgust 2016)
 70. IMS Pharma Scope. Pridobljeno s: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FI D&p_sprache=E&p_suchstring=11549 (dostop: junij 2016)
 71. Global Health Expenditure Database. Pridobljeno s: <http://apps.who.int/nha/database/ViewData/Indicators/en> (dostop: junij 2016)
 72. OECD Statistics. Pridobljeno s: <http://stats.oecd.org/> (dostop: junij 2016)
 73. Home - Eurostat. Pridobljeno s: <http://ec.europa.eu/eurostat> (dostop: junij 2016)
 74. Centralna baza zdravil. Pridobljeno s: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (dostop: oktober 2016)
 75. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2012;12(1):23–9.
 76. Héon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(2):A9.
 77. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyagez I. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2010;8(5):301–305.
 78. Insurance H. *The Swiss Healthcare System*. 1997;1–11.
 79. Health insurance in Switzerland: basic insurance, health insurance companies, supplementary insurance, coverage. Pridobljeno s: <https://www.ch.ch/en/health-insurance/> (dostop: september 2016)
 80. *The Italian Healthcare System*. Pridobljeno s: <http://www.eahm.eu.org/page/show/slug/the-italian-healthcare-system/category/italy> (dostop: september 2016)
 81. Italian Medicines Agency | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. Pridobljeno s: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en> (dostop: september 2016)
 82. Taruscio D, Agresta L, Amato A, Bernardo G, Bernardo L, Braguti F, et al. The Italian National Centre for rare diseases: Where research and public health translate into action. Vol. 12, *Blood Transfusion*. SIMTI Servizi. 2014;12(3):591-605.
 83. *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI)*, Austria. 2008. Pridobljeno s: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js17125e/> (dostop: september 2016)
 84. Dankó D. *Overview of the Hungarian Pharmaceutical reimbursement system*. 2010. Paris - EMAUD.

85. Croatia, Europlan National Conference, Final Report. 27-28.2.2014, Zagreb. Hrvatski savez za rijetke bolesi, EUCERD.
86. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Uradni list Republike Slovenije, št. 35/13 z dne 3.4.2013.