

Strokovni prispevek/Professional article

VSTOP NOVEJŠIH ONKOLOŠKIH ZDRAVIL V SLOVENSKI ZDRAVSTVENI SISTEM TER NJIHOVA DOSTOPNOST BOLNIKOM

ADMISSION OF NEW ONCOLOGICAL DRUGS TO THE SLOVENIAN HEALTH CARE SYSTEM AND THEIR ACCESSIBILITY TO THE PATIENTS

Mitja Kos¹, Marko Obradović¹, Aleš Mrhar¹, Julijana Zucchiati-Godina²

¹ Katedra za socialno farmacijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

² Roche, farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna 109, 1000 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Namen pričujoče raziskave je analizirati vstop novjših onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem ter opredeliti njihovo dostopnost bolnikom.*
- Metode** *Vstop in dostop onkoloških zdravil smo obravnavali s pomočjo analize preteklih razlik v času registracije zdravil med ZDA, državami EU in Slovenijo, analize časa, ki je potekel od registracije do prve uporabe v Sloveniji, analize razlike v času med prvo uporabo v Sloveniji in v izbranih evropskih državah ter analize trga onkoloških zdravil. V analizo so bila vključena zdravila naslednjih skupin klasifikacije ATC: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)« (ATC = L01) in »Endokrino zdravljenje« (ATC = L02), ki so imela datum prve uporabe v Sloveniji med letoma 1999 in 2005. Podatke o registracijah v Sloveniji ter v EU smo pridobili iz registracijske dokumentacije posameznih zdravil od Agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke ter Evropske agencije za evalvacijo zdravil, EMEA, podatke o registracijah v ZDA pa iz registracijske dokumentacije posameznih zdravil Agencije za hrano in zdravila, FDA. Podatke o prvi uporabi zdravila v Sloveniji smo pridobili iz sistema PharMIS, podatke o prvi uporabi zdravila v izbranih evropskih državah pa iz raziskave avtorjev Nilsa Wilkinga in Bengta Jönssona iz leta 2005 na temo, kolikšen dostop do onkoloških zdravil imajo bolniki v teh državah. Podatki za analizo trga onkoloških zdravil so pridobljeni iz sistema PharMIS.*
- Rezultati** *V preteklih letih je v Sloveniji prihajalo do zamude pri registraciji nekaterih učinkovin. Z vstopom v EU 1. maja 2004 je Slovenija postala del registracijskega mehanizma Evropske agencije za evalvacijo zdravil EMEA. Pri večini učinkovin je čas od registracije do prve uporabe v Sloveniji krajši od 10 mesecev. Izstopajo učinkovine, pri katerih je prišlo do prve, običajno omejene uporabe že pred samo pridobitvijo dovoljenja za promet v Sloveniji oz. po centraliziranem postopku v skladu s predpisi EU (oksaliplatin, irinotekan, kapecitabin, imatinib mesilat). Povprečna razlika med prvo uporabo v Sloveniji in izbranimi evropskimi državami se je z leti za izbrana onkološka zdravila zmanjševala. Nove učinkovine za zdravljenje raka so v zadnjem obdobju hitreje dostopne bolnikom kot v preteklosti. Trg zdravil kontinuirano narašča od leta 1999 do 2005, in sicer vsako leto v povprečju za pribl. 30 milijonov evrov. Največjo rast izkazujejo zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC = L). V letu 1999 je njihov trg znašal 10 milijonov evrov ozi-*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Mitja Kos, Katedra za socialno farmacijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, e-pošta: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

Raziskava je nastala ob podpori Roche farmacevtske družbe d.o.o., ki je omogočila dostop do podatkov o porabi zdravil v Sloveniji iz sistema PharMIS¹.

roma 3,9 % celotnega trga zdravil, v letu 2005 pa 38 milijonov evrov oz. 8,6 % celotnega trga zdravil. Trg tarčnih zdravil progresivno narašča od leta 2000 naprej in je obsegal pribl. 6 milijonov evrov v letu 2005, kar predstavlja 39 % skupine »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)« (ATC = L01) oz. 1,4 % celotne vrednosti trga zdravil v letu 2005. Razlog za progresivno rast trga tarčnih zdravil od leta 2000 naprej je predvsem v rasti treh učinkovin, in sicer: imatinib mesilat, trastuzumab in rituksimab.

Zaključki Razlike pri vstopanju novih onkoloških zdravil v Slovenijo oz. dostopnostih zdravil glede na druge države EU se manjšajo. Trg onkoloških zdravil pa bistveno hitreje narašča kot trg zdravil na splošno, največ po zaslugi novih tarčnih zdravil.

Ključne besede onkologija; zdravila; vstop; dostop; zdravstveni sistem

Abstract

Background *The aim of the present study is to analyze the admission of anticancer drugs to the Slovenian healthcare system, and to evaluate patients' accessibility to these medications.*

Methods *Admission and accessibility to anticancer drugs was evaluated by analysing: differences in registration time among USA, selected member states of EU, and Slovenia; time from the registration to the first use in Slovenia; differences between the first use in Slovenia and the first use in selected member states of EU and by analysing the market of oncology drugs. The study included drugs of the ATC groups such as Antitumor medications (cytostatics) (ATC = L01) and Endocrine treatment (ATC = L02) that were used in Slovenia for the first time between 1999 to 2005.*

Registration data for Slovenia and EU was obtained from the registration documentation of selected drugs at the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia, and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Registration data for USA was obtained from the registration documentation of selected drugs at the Food and Drug Administration (FDA). The information upon the first use of drugs in Slovenia was acquired from the PharMIS system, and the information upon the first use of drugs in selected member states of EU was obtained from the study on patients' access to oncology drugs by Nils Wilking and Bengt Jönsson, performed from 2005. Data for the market analysis of oncology drugs was obtained from the PharMIS system.

Results *In previous years a delay in registration time between Slovenia and compared states was present for some oncology drugs. Along with the acceptance of Slovenia as a new member state of EU, on 1st May 2004, registration process in Slovenia became a part of the registration system of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Majority of drugs had a time difference between the registration and the first use shorter than 10 months. Exceptions are drugs which were first used, mostly in a limited amount, before the acquisition of trade permit in Slovenia or through centralized procedure at EMA such as oxaliplatin, irinotecan, capecitabine, imatinib mesylate.*

Average difference between the first use in Slovenia and selected member states of EU for the chosen oncology drugs decreased with years. In recent period oncology drugs were more quickly accessed by patients than in the past.

The drug market continuously increased from 1999 to 2005, with an average increase of 30 MEUR per year. The largest increase was demonstrated for the antitumor medications and immunomodulators (ATC = L). In 1999 their market amounted to 10 MEUR or 3.9 % of the whole drug market, in 2005 it amounted to 38 MEUR or 8.6 % of the whole drug market. The market of the targeted drugs has been progressively increasing from year 2000 onwards, and amounted to 6 MEUR in 2005, which represents 39 % of the market share of Antitumor medications (cytostatics) (ATC = L01) group or 1.4 % of the market share for all of the drugs. The reason for this progressive increase is attributed to the increased use of mainly three drugs: imatinib mesylate, trastuzumab, and rituximab.

Conclusions *The discrepancies in admission and access to newer oncology drugs between Slovenia and other member states of EU are becoming smaller. The market of oncology drugs is increasing significantly faster compared to the whole drug market, mainly due to the new targeted drugs.*

Key words oncology; medications; admission; accessibility; healthcare system

Uvod

Ključna mejnika za vstop novega zdravila v zdravstveni sistem in za njegovo dostopnost bolnikom sta registracija zdravila, t. i. pridobitev dovoljenja za promet, ter umestitev zdravila v sistem financiranja.

Registracija zdravil

Registracija zdravil lahko poteka po centraliziranem, decentraliziranem ter nacionalnem postopku. Centralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet v Evropski uniji v skladu z Uredbo 726/2004/ES. Decentralizirani postopek pa je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki se začne hkrati v referenčni in drugih državah članicah Evropske unije. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski uniji, bodo pa na trgu v več kot eni državi članici Evropske unije. Nacionalni postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in bodo pridobila dovoljenje za promet le v Republiki Sloveniji.² V skladu z uredbo 726/2004/ES je postal za nova onkološka zdravila pomemben samo še centralizirani postopek. Uredba namreč med drugim predpisuje obvezno uporabo centraliziranega postopka za zdravila za humano uporabo, ki vsebujejo popolnoma novo zdravilno učinkovino, tj. učinkovino, ki v skupnosti še ni bila odobrena in katere terapevtska indikacija je zdravljenje raka.³

Odločanje o umestitvi novih zdravil v slovenski zdravstveni sistem

Načelo umestitve zdravil v slovenski zdravstveni sistem se razlikuje za ambulantno predpisana zdravila in za bolnišnično predpisana zdravila.

Zdravila, ki se predpisujejo in izdajajo na recept v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, razvrsti Komisija za razvrščanje zdravil pri ZZSZ na pozitivno ali vmesno listo zdravil. Postopek razvrščanja je določen s Pravilnikom o postopku razvrščanja zdravil na listo.⁴ Spremembe in dopolnitve liste pripravi ZZSZ najmanj enkrat letno (v praksi dvakrat letno, in sicer junija in decembra). Sprejme jo upravni odbor ZZSZ, nanjo da soglasje pristojni minister, objavi pa se v Uradnem listu RS. Zadnji Sklep o spremembi in dopolnitvi liste zdravil na podlagi sklepa o merilih za razvrščanje zdravil na liste je bil objavljen 30. 11. 2006.^{5,6}

Zdravila, ki se uporabljajo v bolnišnicah, se v zdravstveni sistem umeščajo drugače, in sicer preko Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo, Zdravstvenega sveta ter t. i. Splošnega dogovora za posamezno pogodbeno leto.

Razširjeni strokovni kolegij (RSK) je najvišji strokovni organ na posameznem področju, ki usklajuje predloge klinik, strokovnih združenj in zbornic, visokošolskih zavodov, zdravstvenih zavodov ter posameznih strokovnjakov. Posamezen RSK je najvišje in avtonomno strokovno telo določene stroke, ki je pri svojih odločitvah zavezano dosežkom znanosti, strokov-

no preverjenim metodam in razvoju stroke in upošteva javni zdravstveni interes. Na področju onkologije obstaja poseben RSK, t. i. Razširjeni strokovni kolegij za onkologijo.⁷

Strokovne predloge RSK, ki vplivajo na vsebino in obseg zdravstvenega varstva ter s tem tudi na zdravstveno politiko in financiranje zdravstvenega varstva, obravnava in potrjuje Zdravstveni svet kot najvišji strokovno usklajevalni organ na področju zdravstvenega varstva. Ta oblikuje vsebino zdravstvenih programov s stališča njihove izvedljivosti, enakomernega razvoja vseh strok in načela enake dostopnosti.⁸

Vrsta in obseg programov zdravstvenih dejavnosti iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivosti, potrebne za izvedbo dogovorjenega programa, obseg sredstev za dogovorjene programe, globalna delitev finančnih sredstev po zdravstvenih dejavnostih ter oblikovanje vrednosti programa oziroma cen zdravstvenih storitev se določi s t. i. »Splošnim dogovorom za posamezno pogodbeno leto«, tj. npr. »Splošni dogovor za pogodbeno leto 2006«.⁹ Udeleženci, ki sodelujejo pri pripravi dogovora, so predstavniki Ministrstva za zdravje, Zdravniške zbornice Slovenije, Združenja zdravstvenih zavodov Slovenije, Lekarniške zbornice Slovenije, Skupnosti slovenskih naravnih zdravilišč, Skupnosti socialnih zavodov Slovenije, Skupnosti organizacij za usposabljanje Slovenije in Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Namen

Namen pričujoče raziskave je analizirati vstop novjših onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem ter opredeliti, koliko so ta dostopna bolnikom.

Metode

Vstop in dostopnost onkoloških zdravil smo obravnavali z: analizo preteklih razlik v času registracije zdravil med ZDA, državami EU in Slovenijo; analizo časa, ki je potekel od registracije do prve uporabe v Sloveniji; analizo razlik v času prve uporabe v Sloveniji in izbranimi evropskimi državami ter analizo trga onkoloških zdravil.

V analizo so bila vključena zdravila naslednjih skupin klasifikacije ATC: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)« (ATC = L01) in »Endokrino zdravljenje« (ATC = L02), ki so imela datum prve uporabe v Sloveniji med letoma 1999 in 2005.

V analizi so bile obravnavane naslednje učinkovine oz. zdravila (podajano ime učinkovine ter tudi lastniško ime zdravila): alemtuzumab: MabCampath®, bevacizumab: Avastin®, bortezomib: Velcade®, cetuximab: Erbitux®, eksemestan: Aromasin®, erlotinib: Tarceva® (učinkovina oz. zdravilo ni bilo obravnavano v študiji Wilking & Jönsson), fulvestrant: Faslodex®, imatinib mesilat: Glivec®, irinotekan: Campto®, kapecitabin: Xeloda®, letrozol: Femara®, oksaliplatin: Eloxatine®, Oxaliplatin Winthrop®, pemetreksed: Alimta®, rituksimab: Mabthera®, temozolomid: Temoval®, topotekan: Hycamtin® (ni bil registriran v Sloveniji) in trastuzumab: Herceptin®.

Podatke o registracijah v Sloveniji ter v EU smo pridobili iz registracijske dokumentacije posameznih zdravil od Agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke ter Evropske agencije za evalvacijo zdravil, EMEA, podatke o registracijah v ZDA pa iz registracijske dokumentacije posameznih zdravil Agencije za hrano in zdravila, FDA.^{10, 11} Podatke o prvi uporabi zdravila v Sloveniji smo pridobili iz sistema PharMIS,¹² podatke o prvi uporabi zdravila v izbranih evropskih državah pa iz raziskave avtorjev Nilsa Wilkinga in Bengta Jönssona iz leta 2005 na temo, kolikšna je dostopnost onkoloških zdravil za bolnike teh držav.¹³ V raziskavo Wilking & Jönsson je bilo vključenih 19 evropskih držav: Avstrija, Belgija, Češka, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Nizozemska, Norveška, Poljska, Španija, Švedska, Švica, Velika Britanija, kar predstavlja 76 % populacije Evrope in 96 % populacije EU 25 (brez Norveške in Švice).

Trg zdravil smo analizirali s pomočjo podatkov sistema PharMIS¹¹ o prodaji na ravni veleprodaj. Pri analizi trga zdravil v Sloveniji smo najprej ovrednotili celoten trg zdravil, nato pa izvedli podrobnejšo analizo kategorije L klasifikacijskega sistema ATC: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji«, pri čemer smo se posebej osredotočili na tarčna zdravila.

S pojmom tarčna onkološka zdravila opisujemo zdravila z delovanjem na tarče, ki se drugače izražajo (kvantitativno ali kvalitativno) v neoplastičnih celicah v primerjavi z normalnimi celicami.¹⁴ Tarčna zdravila so na ta način visokoselektivna in imajo potencial večje učinkovitosti od »klasičnih« onkoloških zdravil, zato bolnika bistveno manj obremenjujejo z neželenimi učinki. Takšna zdravila se vedno bolj uveljavljajo pri zdravljenju raka, za zdravstvene sisteme pa predstavljajo nov izziv na področju financiranja. S tem namenom so ta zdravila v članku tudi posebej predstavljena.

Razpr. 1. *Tarčna onkološka zdravila v Sloveniji, ki so se že uporabljala do leta 2005.*

Table 1. *Targeted oncologic drugs in Slovenia, that were already in use until 2005.*

L01: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) L01: Antitumor medications (cytostatics)	
L01XC: Monoklonska protitelesa L01XC: Monoclonal antibodies	L01XX: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) L01XX: Other cytostatics
alemtuzumab: MabCampath® bevacizumab: Avastin® cetuximab: Erbitux® ibritumomab tiuksetan: Zevalin® rituksimab: Mabthera® trastuzumab: Herceptin®	bortezomib: Velcade® erlotinib: Tarceva® imatinib mesilat: Glivec®

Tarčna onkološka zdravila, ki so registrirana v Sloveniji, so predstavljena v Razpredelnici 1. Zdravila so razdeljena v posamezne kategorije klasifikacije ATC (L01, L01XC ter L01XX) v skladu z Registrom zdravil RS.¹⁵ Nekateri avtorji bi med biološka zdravila od navedenih zdravil uvrstili samo monoklonska protitelesa (ATC = L01XC). V skladu z definicijo bioloških zdra-

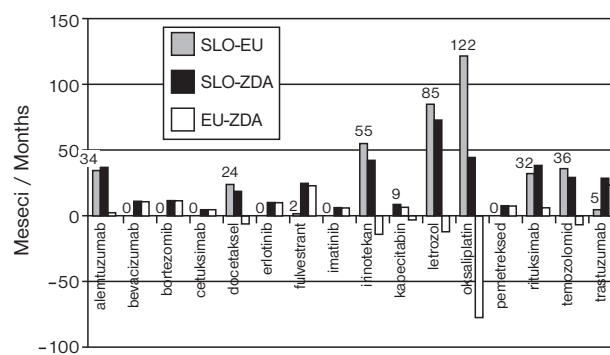
vil, ki se zadnje čase uveljavlja v Sloveniji, pa bi med biološka zdravila lahko uvrstili vsa navedena zdravila.¹⁶ Definicija namreč med biološka zdravila uvršča naslednje kategorije zdravil:

- biološka zdravila, pridobljena z izolacijo,
- biološka zdravila, pridobljena s sintezo,
- genska zdravila,
- monoklonska protitelesa (hibridomska biotehnologija),
- rekombinantna biološka zdravila (biotehnološka zdravila).

Rezultati z izsledki

Razlike v času registracije

Slika 1 prikazuje razlike v času registracije med Slovenijo, državami EU in ZDA za izbrane učinkovine.



Sl. 1. *Razlike v času registracije med Slovenijo, državami EU in ZDA (v mesecih).*

Figure 1. *Differences in registration time between Slovenia, EU countries and USA (in months).*

Izsledki

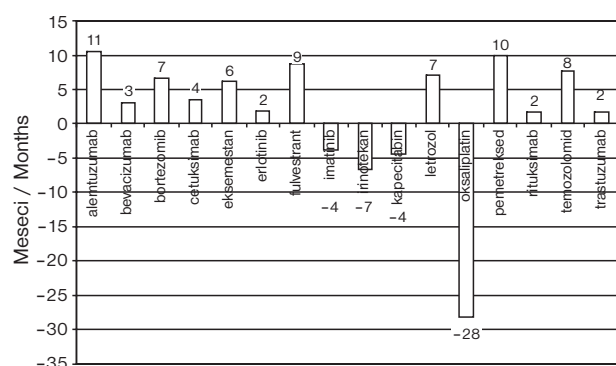
V preteklih letih je prihajalo v Slovenijo do zamude pri registraciji za nekatere učinkovine. Tako je bil najdaljši razkorak med Slovenijo in državami EU v registraciji oksaliplatina (122 mesecev), letrozola (85 mesecev) in irinotekana (55 mesecev). Večjih razlik v času registracije med državami EU in ZDA ni opaziti. Pri tem še najbolj odstopa oksaliplatin, ki je bil v ZDA registriran 77 mesecev za državami EU, ter trastuzumab in fulvestrant, ki sta bila v ZDA registrirana 23 mesecev pred državami EU.

Z vstopom v EU 1. maja 2004 je Slovenija postala del registracijskega mehanizma Evropske agencije za evalvacijo zdravil, EMEA. Eden od postopkov registracije zdravil na ravni EU je t. i. centralizirani postopek. Po centraliziranem postopku registracije so in bodo registrirana vsa biološka zdravila, pa tudi nekatera druga novejša zdravila s področja onkologije. Na ta način ni več možna zamuda v času registracije med Slovenijo in drugimi državami EU.

Čas od registracije do prve uporabe v Sloveniji

Slika 2 prikazuje čas od registracije do prve uporabe v Sloveniji za izbrane učinkovine. Razpredelnica 2 pri-

kazuje razliko v mesecih med prvo in redno uporabo v Sloveniji za izbrane učinkovine. Pri ostalih učinkovinah je prva uporaba hkrati tudi redna uporaba.



Sl. 2. Čas od registracije do prve uporabe v Sloveniji za izbrane učinkovine, podan v mesecih. Topotekan še ni bil registriran v Sloveniji.

Figure 2. Time from registration to first use of the selected drugs in Slovenia (in months). Topotecan was not registered in Slovenia at the time of analysis.

Razpr. 2. Razlika v mesecih med prvo in redno uporabo v Sloveniji za izbrane učinkovine, kjer ta razlika obstaja.

Table 2. Difference in time between first and continuous use of selected drugs in Slovenia (in months).

Učinkovina Drug	Razlika v mesecih med prvo in redno uporabo Difference in months between the first and regular use
kapecitabin / capecitabine	7,1
imatinib mesilat / imatinib mesilate	4,1
irinotecan / irinotecan	17,3
topotekan / topotecan	14,2

Pri ostalih izbranih učinkovinah pome ni prva uporaba hkrati tudi redno uporabo.
With other selected drugs first use means also the regular use.

Izsledki

Pri večini učinkovin je čas od registracije do prve uporabe krajši od 10 mesecev. Pri tem velja posebej opozoriti, da prva uporaba, pa tudi začetek redne uporabe, nista kazalca uporabe v skladu z dejanskimi potrebami v praksi.

Izstopajo učinkovine, pri katerih je prišlo do prve uporabe že pred samo pridobitvijo dovoljenja za promet v Sloveniji oz. po centraliziranem postopku v skladu s predpisi EU. To so: oksaliplatin, irinotecan, kapecitabin, imatinib mesilat.

Oksaliplatin je bil najprej registriran aprila 1996 v Franciji in bil v državah EU registriran po nacionalnih postopkih. V Sloveniji je prišlo do registracije šele 10. 4. 2006, prvič pa so ga uporabili kar 28 mesecev pred registracijo. V primeru irinotekana, kapecitabina, imatinib mesilata je ravno tako prišlo do prve uporabe pred samo pridobitvijo dovoljenja za promet, vendar gre tukaj za posamezne primere uporabe, ki jih ne moremo šteti za sistemski pričetek uporabe zdravila.

Redna uporaba se je v vseh treh primerih začela po registraciji zdravil.

Uporaba zdravila pred njegovo registracijo je kljub temu lahko v skladu s slovensko zakonodajo, če izpolnjuje pogoje 17. člena Zakona o zdravilih.¹⁷ Zdravilo je lahko v prometu za humano uporabo, tudi če na podlagi zahteve lečечеega zdravnika oziroma zdravniške klinike oziroma inštituta na njegovo osebno odgovornost organ, pristojen za zdravila, to dovoli za potrebe posameznega bolnika, če organ, pristojen za zdravila, začasno dovoli promet zdravila, ki je brez dovoljenja za promet, v izrednih primerih (okužbe, zastrupitve, sevanja in podobno) ali iz drugih razlogov, ki so v interesu varovanja javnega zdravja, če je uvrščeno v seznam nujno potrebnih zdravil iz 15. člena tega zakona, ki nimajo dovoljenja za promet. V prometu brez dovoljenja za promet zdravila so lahko tudi zdravila, ki so namenjena za raziskave in razvoj ali imajo ustrezno dovoljenje za klinično preskušanje ali so namenjena nadaljnji predelavi.

Topotekan je poseben primer, saj do sedaj še ni bil registriran v Sloveniji. V okviru EU je bil registriran po centraliziranem postopku 9. 12. 1996, a mu je bilo kasneje 20. 1. 2000 na prošnjo nosilca dovoljenja za promet dovoljenje odvzeto.

Razlike v prvi uporabi v Sloveniji in izborom evropskih držav

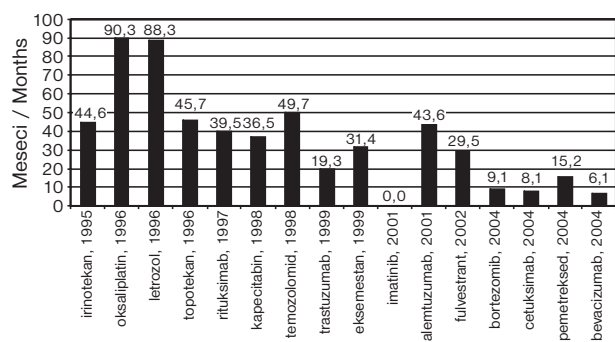
Razpredelnica 3 prikazuje podatke o prvi uporabi v Sloveniji in izbranih evropskih državah ter razliko, podano v mesecih. Razlike so prikazane tudi grafično na Sliki 3. Učinkovine si sledijo po časovnem zaporedju prve uporabe v Evropi. Povprečna razlika v uporabi med Slovenijo in izbranimi evropskimi državami po posameznih obdobjih je pred letom 2000 49,5 meseca, po letu 2000 15,9 meseca in po letu 2004 9,6 meseca.

Razpr. 3. Datum prve uporabe za izbrana onkološka zdravila v Evropi ter v Sloveniji.

Table 3. Date of first use of selected oncologic drugs in Europe and Slovenia.

Učinkovina Drug	Prva uporaba v Evropi First use in Europe	Prva uporaba v Sloveniji First use in Slovenia
irinotecan	september 1995	maj 1999
irinotecan	September 1995	May 1999
oksaliplatin	julij 1996	december 2003
oxaliplatin	July 1996	December 2003
letrozol	november 1996	februar 2004
letrozole	November 1996	February 2004
topotekan	december 1996	september 2000
topotecan	December 1996	September 2000
rituksimab	december 1997	marec 2001
rituximab	December 1997	March 2001
kapecitabin	junij 1998	junij 2001
capecitabine	June 1998	June 2001
temozolomid	julij 1998	avgust 2002
temozolomide	July 1998	August 2002
trastuzumab	avgust 1999	marec 2001
trastuzumab	August 1999	March 2001
eksemestan	november 1999	junij 2002
exemestane	November 1999	June 2002

Učinkovina Drug	Prva uporaba v Evropi First use in Europe	Prva uporaba v Sloveniji First use in Slovenia
imatinib imatinib	julij 2001 July 2001	julij 2001 July 2001
alemtuzumab alemtuzumab	avgust 2001 August 2001	marec 2005 March 2005
fulvestrant fulvestrant	avgust 2002 August 2002	januar 2005 January 2005
bortezomib bortezomib	februar 2004 February 2004	november 2004 November 2004
cetuximab cetuximab	februar 2004 February 2004	oktober 2004 October 2004
pemetreksed pemetrexed	april 2004 April 2004	julij 2005 July 2005
bevacizumab bevacizumab	oktober 2004 October 2004	april 2005 April 2005



Sl. 3. Razlike med prvo uporabo izbranih onkoloških zdravil v Sloveniji in izbranimi evropskimi državami glede na leto prve uporabe v Evropi.

Figure 3. Difference in the time of first use of selected oncologic drugs in Slovenia and selection of EU countries, listed according to the time of first use in any of the EU countries.

Izsledki

Povprečna razlika med prvo uporabo v Sloveniji in izbranimi evropskimi državami se je z leti za izbrana onkološka zdravila zmanjševala. Nove učinkovine za zdravljenje raka so bolnikom hitreje dostopne kot v preteklosti.

Trg zdravil v Sloveniji

Slika 4 prikazuje rast trga zdravil v Sloveniji od leta 1999 do 2005, stopnjo rasti trga zdravil glede na stopnjo inflacije v Sloveniji v posameznem letu ter delež trga zdravil glede na bruto domači proizvod (BDP) v Sloveniji. Podatki temeljijo na sistemu PharMIS¹⁰ o prodaji zdravil v Sloveniji na ravni veleprodaj. Stopnja inflacije je povzeta po uradnih podatkih Statističnega urada Republike Slovenije.¹⁸

Izsledki

Trg zdravil kontinuirano narašča od leta 1999 do 2005, in sicer vsako leto v povprečju za približno 30 milijonov evrov. Zna-

čilna je skoraj linearna rast. Stopnja rasti trga zdravil je v vseh letih večja od inflacije, trg zdravil pa predstavlja vedno večji delež BDP.

Trg onkoloških zdravil

Slika 5 primerja relativno rast trga zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev glede na predhodno leto s povprečno rastjo trga vseh zdravil skupaj. Slike temeljijo na podatkih sistema PharMIS¹⁰ o prodaji zdravil v Sloveniji na ravni veleprodaj.

Izsledki

Največjo tržno vrednost predstavljajo zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC = C), sledijo jim zdravila z delovanjem na živčevje (ATC = N) in zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC = A).

Največjo rast izkazujejo zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC = L). Za to skupino zdravil namreč relativna rast glede na predhodno leto bistveno izstopa v primerjavi z ostalimi kategorijami zdravil, in sicer od leta 2002 naprej.

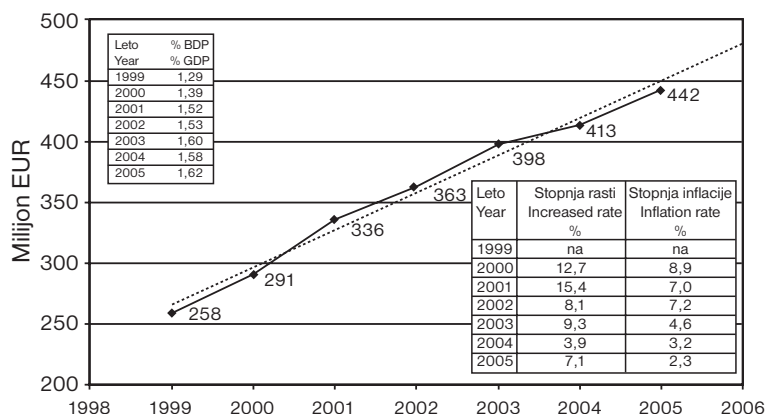
Podkategorije zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji

Rast trga posameznih podkategorij zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC = L) prikazuje Slika 6. Slika temelji na podatkih sistema PharMIS¹⁰ o prodaji zdravil v Sloveniji na ravni veleprodaj.

Izsledki

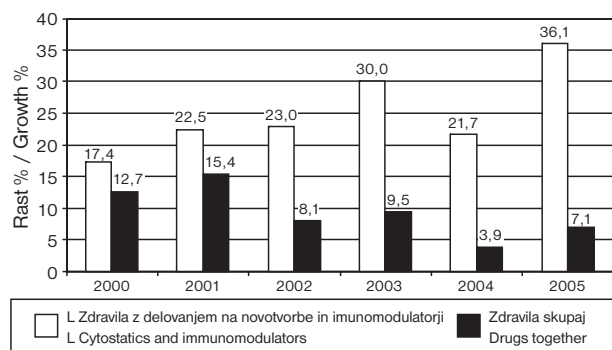
Trg zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC = L) je progresivno naraščal od leta 1999 do 2005. V letu 1999 je znašal 10 milijonov evrov oz. 3,9 % celotnega trga zdravil, v letu 2005 pa 38 milijonov evrov oz. 8,6 % celotnega trga zdravil.

Največjo rast izkazuje podkategorija zdravil z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) (ATC = L01). Vre-



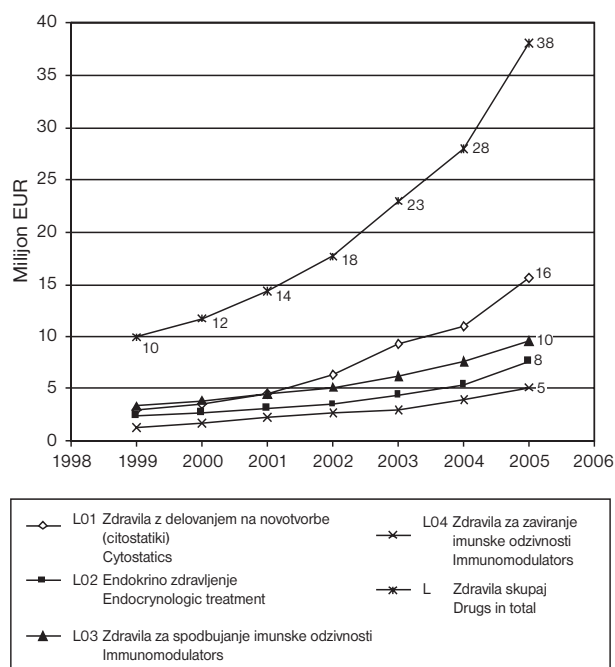
Sl. 4. Trg zdravil v Sloveniji od leta 1999 do 2005. Prodaja po veleprodajni ceni v milijonih evrov. Prikazano tudi: Stopnja rasti trga zdravil, stopnja inflacije v Sloveniji in delež trga zdravil glede na bruto domači proizvod v Sloveniji od leta 1999 do 2005.

Figure 4. Drug market in Slovenia from 1999 to 2005 in wholesale prices in million euros. The figure also shows the increase rate of drug market, the inflation rate in Slovenia and the share of gross domestic product the drug market represents from 1999 to 2005.



Sl. 5. Primerjava rasti trga zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev (ATC = L) ter povprečne rasti vseh pripravkov skupaj. Rast je prikazana kot delež rasti prodaje po veleprodajni ceni določenega leta in kategorije glede na predhodno leto.

Figure 5. Comparison of market increase of antitumor medications and immunomodulators (ATC = L) towards the overall drug market. The market increase is valued in wholesale prices of a particular year compared to the previous year.



Sl. 6. Trg zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji v Sloveniji za vsa zdravila skupaj (ATC = L) in za posamezne podkategorije (ATC = L01, L02, L03 in L04) od leta 1999 do 2005. Prodaja po veleprodajni ceni v milijonih evrov.

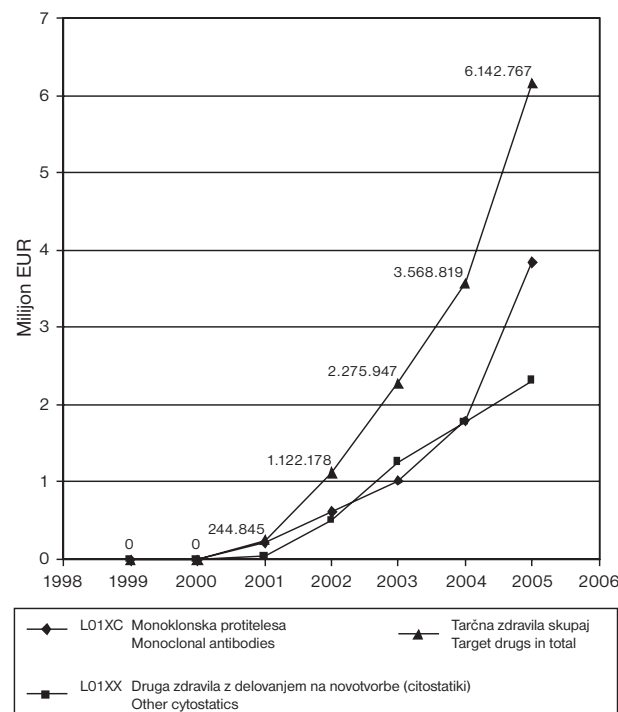
Figure 6. Market of antitumor medications and immunomodulators (ATC = L) cumulatively and for specific ATC subcategories (ATC = L01, L02, L03 and L04) from 1999 to 2005. Presented in wholesale prices in million of euros.

dnost trga zdravil z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) (ATC = L01) znaša v letu 2005 16 milijonov evrov oz. 42 % trga zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev (ATC = L).

Tarčna onkološka zdravila

Slika 7 prikazuje rast trga tarčnih zdravil v Sloveniji skupaj in posebej za podskupino monoklonska protitelesa (ATC = L01XC) in podskupino druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) (ATC = L01XX).

Slika 8 prikazuje spreminjanje tržnega deleža v letih 1999–2005, ki ga imajo tarčna zdravila glede na skupino L01 klasifikacije ATC: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Posebej so prikazana tarčna zdravila skupaj, podskupina monoklonska protitelesa (ATC = L01XC) in podskupina druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) (ATC = L01XX).



Sl. 7. Trg tarčnih zdravil v Sloveniji. Prodaja po veleprodajni ceni v evrih.

Figure 7. Targeted drugs market in Slovenia. Presented in wholesale prices in million of euros.

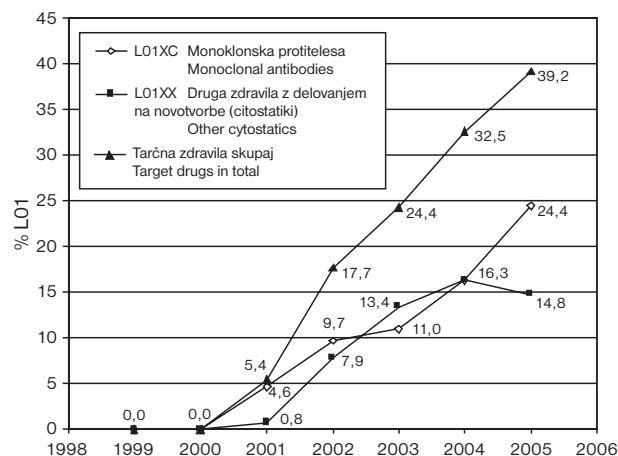
Izsledki

Trg tarčnih zdravil progresivno narašča od leta 2000 naprej in obsega ca. 6 milijonov evrov v letu 2005, kar predstavlja 39 % skupine »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)« (ATC = L01) oz. 1,4 % celotne vrednosti trga zdravil v letu 2005.

Slika 9 prikazuje prodajo posameznih tarčnih zdravil. Slika 10 pa prikazuje trg posameznih tarčnih zdravil glede na ATC skupino L01: »Zdravila za zdravljenje novotvorb (citostatiki)«.

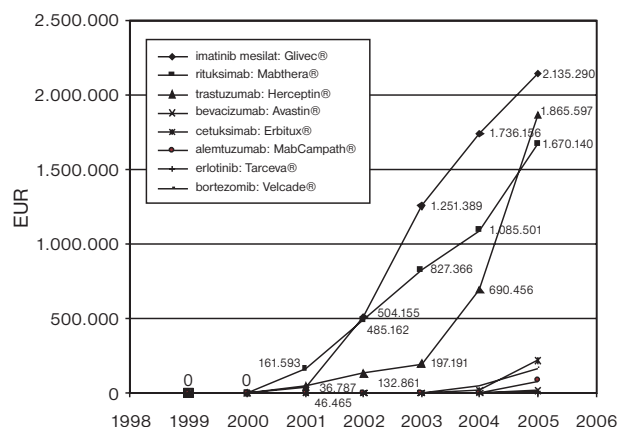
Izsledki

Razlog za progresivno rast trga tarčnih zdravil od leta 2000 naprej je predvsem v rasti treh učinkovin, in sicer: imatinib mesilat, trastuzumab in rituksimab. V le-



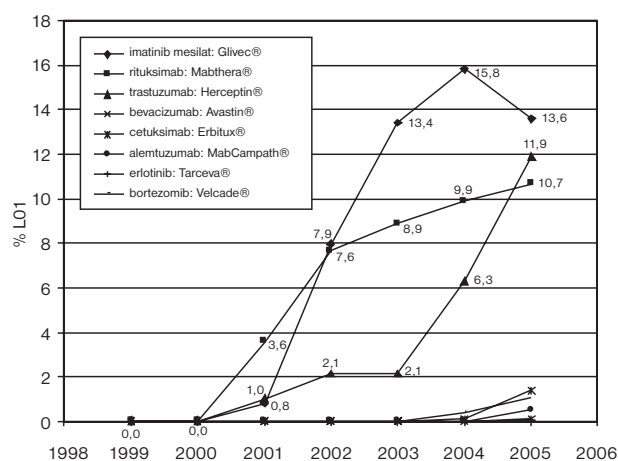
Sl. 8. Tarčna zdravila v Sloveniji kot delež skupine L01 klasifikacije ATC: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«.

Figure 8. The share of ATC class L01: »Antitumor medications (cytostatics)« targeted drugs in Slovenia.



Sl. 9. Trg posameznih tarčnih zdravil v Sloveniji. Prodaja po veleprodajni ceni v evrih. Različne jakosti zdravil so prikazane pod istim imenom v primeru: alemtuzumaba, bevacizumaba, erlotiniba in rituksimaba.

Figure 9. Specific targeted drugs market in Slovenia. Presented in wholesale prices. The different strengths of a particular drug are covered under the same name in the case of alemtuzumab, bevacizumab, erlotinib and rituximab.



Sl. 10. Trg posameznih tarčnih zdravil v Sloveniji podan kot delež ATC skupine L01: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«. Različne jakosti zdravil so prikazane pod istim imenom v primeru: alemtuzumaba, bevacizumaba, erlotiniba in rituksimaba.

Figure 10. The share of ATC class L01: »Antitumor medications (cytostatics)« specific targeted drugs represent in Slovenia. The different strengths of a particular drug are covered under the same name in the case of alemtuzumab, bevacizumab, erlotinib and rituximab.

tu 2005 so te predstavljale naslednje deleže ATC skupine L01: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«: imatinib mesilat (13,6 %), trastuzumab (11,9 %) in rituksimab (10,7 %). Ostale učinkovine: alemtuzumab, bevacizumab, bortezomib, cetuximab in erlotinib trenutno še ne predstavljajo bistvenega doprinosa k rasti trga tarčnih zdravil. Vse skupaj predstavljajo le 3,1 % deleža ATC skupine L01: »Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)«.

Analiza trga podaja vpogled v dostopnost zdravil bolnikom, kljub temu pa bi za dejansko oceno potrebovali uporabo teh zdravil na ravni bolnika. Vendar pa podatki na ravni dejanske uporabe zdravil za posa-

meznega bolnika z rakom na nacionalni ravni še niso na razpolago v takšni obliki, da bi bil omogočen njihov enostaven zajem ter uporaba za nadaljnje analize.

Projekcija trga tarčnih zdravil za leto 2006

Na podlagi določil 63. člena Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju¹⁹ je arbitraž, sestavljena iz predstavnikov Ministrstva za zdravje, Zdravniške zbornice Slovenije, Združenja zdravstvenih zavodov Slovenije, Lekarniške zbornice Slovenije, Skupnosti slovenskih naravnih zdravilišč, Skupno-

sti socialnih zavodov Slovenije, Skupnosti organizacij za usposabljanje Slovenije in Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, na seji dne 7. 12. 2005 in Vlada Republike Slovenije na seji dne 13. 4. 2006 odločila o spornih vprašanjih in s tem določila besedilo »Splošnega dogovora za pogodbeno leto 2006«. Za nujne širitve programov oziroma uvajanje novih terapij pri zdravljenju so partnerji načrtovali dodatna sredstva tudi za tarčna onkološka zdravila. Dogovorjena dodatna sredstva na letni ravni za tarčna onkološka zdravila so prikazana v Razpredelnici 4.

Razpr. 4. Dogovorjena dodatna sredstva na letni ravni za tarčna onkološka zdravila za leto 2006.

Table 4. Agreed additional finances for targeted oncology drugs for the year 2006.

Zdravilo / Drug	SIT	EUR
alemtuzumab: MabCampath®	141.022.080	588.475
bevacizumab: Avastin®	120.700.000	503.672
bortezomib: Velcade®	100.752.329	420.432
cetuximab: Erbitux®	254.800.000	1.063.262
ibritumomab: Zevalin®	38.446.690	160.435
rituksimab: Mabthera®	105.486.234	440.186
trastuzumab: Herceptin®	0	0

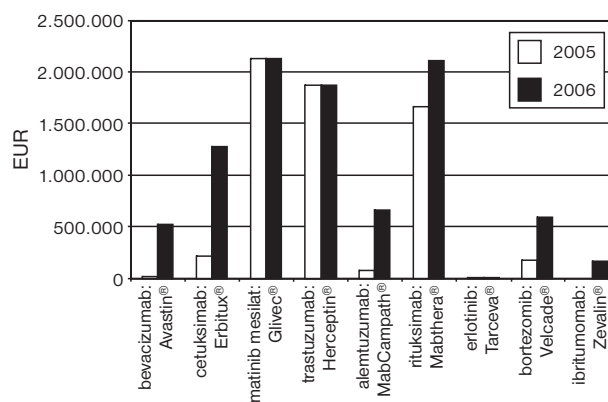
Projekcija trga tarčnih zdravil za leto 2006 je pripravljena na podlagi dodatnih sredstev, namenjenih za tarčna onkološka zdravila, ki so bila prišteta vrednostim, porabljenim v letu 2005. Za zdravilo trastuzumab (Herceptin®) v okviru Splošnega dogovora za leto 2006 niso predvidena dodatna sredstva. Projekcija za leto 2006 zato predpostavlja za ta zdravila enake vrednosti kot v letu 2005.

Zdravila, ki se aplicirajo per os in jih bolnik jemlje doma, je Komisija za razvrščanje zdravil ZZZS razvrstila na novo listo decembra 2005. Zdravila erlotinib (Tarceva®) Komisija na listo ni razvrstila, kar pomeni, da za zdravljenje s tem zdravilom ni predvidela sredstev iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja ZZZS. Sredstva za zdravilo imatinib mesilat (Glivec®) ostajajo v okvirih, predvidenih za iste indikacije, višajo pa se kumulativno glede na število zdravljenih bolnikov.

Izsledki

V letu 2005 je bilo za tarčna onkološka zdravila skupaj porabljenih 6.153.424 EUR. Dodatna sredstva za tarčna zdravila v okviru »Splošnega dogovora za pogodbeno leto 2006« znašajo 3.176.462 EUR, za zdravila, ki se izdajajo na recept, pa povečanje ni jasno opredeljeno. Za leto 2006 projekcija predvideva 9.329.886 EUR, če ne upoštevamo kumulacije prodaje in s tem povečanje sredstev za zdravilo imatinib mesilat (Glivec®).

Največjo porabo v letu 2006 bodo še vedno predstavljala ista tri zdravila kot v letu 2005, in sicer: imatinib mesilat (Glivec®), trastuzumab (Herceptin®) in rituksimab (Mabthera®). Razlog za progresivno rast trga tarčnih zdravil v letu 2006 pa je v dodatnih sredstvih, namenjenih za alemtuzumab (MabCampath®), bevacizumab (Avastin®), bortezomib (Velcade®), cetuximab (Erbitux®), ibritumomab (Zevalin®) in rituksimab (Mabthera®).



Sl. 11. Trg posameznih tarčnih zdravil v Sloveniji v letu 2005 in projekcija trga tarčnih zdravil za leto 2006. Prodaja po veleprodajni ceni v evrih. Različne jakosti zdravil so prikazane pod istim imenom v primeru: alemtuzumaba, bevacizumaba, erlotiniba in rituksimaba.

Figure 11. Specific targeted drugs market in Slovenia in 2005 and the projection for 2006. Presented in wholesale prices. The different strengths of a particular drug are covered under the same name in the case of alemtuzumab, bevacizumab, erlotinib and rituximab.

Zaključki

Z vstopom Slovenije v EU zamik v času registracije med Slovenijo in drugimi državami EU ni več relevanten. Poleg tega se je povprečna razlika med prvo uporabo v Sloveniji in izborom evropskih držav z leti za izbrana onkološka zdravila zmanjševala. Umeščanje izbranih onkoloških zdravil v zdravstveni sistem se razlikuje za zdravila, ki se aplicirajo v bolnišnicah (večina) in za zdravila, ki se izdajajo na recept. Med vsemi zdravili izkazuje največjo rast trga zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC = L). Progresivno narašča tudi trg tarčnih zdravil, in sicer od leta 2000 naprej, in v letu 2005 znaša 1,4 % celotne vrednosti trga zdravil. Glede na dostopne podatke je mogoča le projekcija za zdravila, ki se financirajo na podlagi področnih dogovorov, celokupna projekcija pa ni mogoča.

Literatura

- PharMIS database, MIS Consulting d.o.o.
- Zakon o zdravilih. Uradni list RS 2006; 31: 3217–40.
- Uredba št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila. Uradni list L 136, 30. 4. 2004: 0001–0033.
- Pravilnik o postopku razvrščanja zdravil na liste. Uradni list RS 2001; 106: 11291.
- Sklep o kriterijih za razvrščanje zdravil na liste. Uradni list RS 2003; 78: 11647.
- Pravilnik o spremembi in dopolnitvi liste zdravil na podlagi sklepa o kriterijih za razvrščanje zdravil na liste. Uradni list RS 2006; 123: 13093.
- Razširjeni strokovni kolegij. Mar 2007. Dosegljivo na: <http://www.mz.gov.si/index.php?id=6844>
- Zdravstveni svet. Mar 2007. Dosegljivo na: <http://www.mz.gov.si/index.php?id=6843>

9. Splošni dogovor za pogodbeno leto 2006. ZZZS 2006. Mar 2007. Dosegljivo na: http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/splosni_dogovor?OpenView
10. Evropska agencija za vrednotenje zdravil EMEA. Mar 2007. Dosegljivo na: <http://www.emea.eu.int>
11. Agencija (ZDA) za hrano in zdravila FDA. Mar 2007. Dosegljivo na: <http://www.fda.org>
12. PharMIS database, MIS Consulting d.o.o.
13. Wilking N, Jönsson B. »A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs.« Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics Stockholm, Sweden. September 2005. Mar 2007. Dosegljivo na: http://ki.se/content/1/c4/33/52/Cancer_Report.pdf
14. Rotea W, Saad ED. Targeted Drugs in Oncology: New Names, New Mechanisms, New Paradigm. Am J Health-Syst Pharm 2003; 60: 1233–45.
15. Register zdravil Republike Slovenije. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke in Inštitut za varovanje zdravja; 2005.
16. Štrukelj B, Kos J. Biološka zdravila. Od gena do učinkovine. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007.
17. Zakon o zdravilih. Uradni list RS 2006; 31: 3217–40.
18. Statistični urad Republike Slovenije. Mar 2007. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/>
19. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (uradno prečiščeno besedilo). Uradni list RS 2004; 20: 2212–26.

Prispelo 2007-03-26, sprejeto 2007-07-27