

# RAZPOLOŽLJIVOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI

## AVAILABILITY OF MEDICINES FOR RARE DISEASES IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Andreja Detiček, mag. farm.  
Tina Čačilo, študentka Fakultete za farm.  
Asist. Andrej Janžič, mag. farm.  
Doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.  
Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
mitja.kos@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

### 1.1 REDKE BOLEZNI IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

V evropskem prostoru veljajo za redke bolezni tiste, ki prizadenejo 5 na 10 000 oseb ali manj (1, 2). Poznanih je več kot 6000 različnih takšnih bolezni, ki skupno prizadevajo

### POVZETEK

V evropskem prostoru veljajo za redke bolezni tiste, ki prizadenejo največ 5 na 10 000 oseb, skupno pa med 6 -8 % evropskega prebivalstva. Zdravil za zdravljenje redkih bolezni je v primerjavi s številom bolezni majhno. Njihovo umeščanje v zdravstveni sistem je oteženo, ker so običajno zelo draga, dokaze o njihovi učinkovitosti pa predstavljajo klinične študije, narejene na majhnem številu bolnikov. Zaradi različnih politik zdravstvenih sistemov držav se število razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni in čas do njihove prve uporabe med državami razlikuje. V Sloveniji imamo na voljo sorazmerno veliko število teh zdravil (68 od 125 zdravil) in tri četrtine teh je delno ali popolnoma kritih iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja. Po drugi strani mediana njihove prve uporabe pri nas znaša dobro leto. V prihodnosti bo število zdravil za zdravljenje redkih bolezni naraslo, države pa bodo pred še težjo nalogo sprejemanja odločitev, katera zdravila si bodo lahko privoščila.

### KLJUČNE BESEDE:

razpoložljivost zdravil, redke bolezni, zdravila sirote, Slovenija

### ABSTRACT

Rare diseases affect not more than 5 in 10 000 people in Europe and altogether between 6 - 8 % of the European population. Comparing to the number of rare diseases known, medicines for rare diseases are only few. Incorporating them into a healthcare system is difficult since they are costly and their effectiveness is based on clinical trials that include small numbers of patients. Due to the differences in healthcare systems their number and the time to their first use differ between the countries. In Slovenia, we have a high number of these medicines (68 out of 125 medicines) and tri quarters of them are also fully or partially reimbursed. However, the median time to first use is more than a year. In the future the number of medicines for rare diseases will rise and the countries will face a greater challenge in deciding which medicines they could afford.

### KEYWORDS:

availability to medicines, rare diseases, orphan medicines, Slovenia

## ALI STE VEDELI?

- Redke bolezni so tiste, ki prizadenejo 5 na 10 000 oseb in skupno v Evropi prizadevajo med 6 % in 8 % evropskega prebivalstva.
- V Sloveniji je tri četrtine izmed 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 in jih imamo na razpolago v Sloveniji, delno ali popolnoma kritih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.
- V Sloveniji uporabljamo večje število zdravil za zdravljenje redkih bolezni kot v sosednjih državah in primerljivo število kot v Franciji in na Švedskem, ki predstavljata dva večjih evropskih trgov zdravil.
- Osem izmed 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni smo v Sloveniji omogočili med prvimi v Evropi, srednji čas, ki ga v Sloveniji potrebujemo, da omogočimo uporabo zdravila za zdravljenje redkih bolezni, pa znaša dobro leto dni.

med 6 in 8 % evropskega prebivalstva, čeprav je bolnikov s posamezno redko boleznijo malo (1, 2). Ob velikem številu redkih bolezni je obstoječih zdravil za njihovo zdravljenje majhno in le eden med desetimi bolniki ima na voljo specifično zdravilo za zdravljenje svoje redke bolezni (3). Možnosti zdravljenja redkih bolezni je malo, zdravil zanje pa velikokrat sploh nimamo (3, 4). Po drugi strani pa so zdravila, ki so na voljo, večinoma zelo draga (4, 5). Zagotavljanje dostopnosti do obstoječih zdravil za zdravljenje redkih bolezni je tako pomembno ne samo zaradi izboljšanja kakovosti življenja ter zmanjšanja smrtnosti in obolevnosti bolnikov z redkimi boleznimi, ampak pomeni tudi solidarnost in enakost pri dostopu do zdravil med različnimi populacijami bolnikov ter odzivanje na neizpolnjene potrebe bolnikov z redkimi boleznimi (3).

## 1.2 PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET IN UMEŠČANJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V ZDRAVSTVENE SISTEME DRŽAV

V evropskem gospodarskem prostoru je pridobivanje dovoljenja za promet z zdravili po centraliziranem postopku od leta 2004 naprej obvezno za zdravila z novimi zdravilnimi učinkovinami, ki so namenjena zdravljenju sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, raka, nevrodegenera-

tivnih bolezni ali sladkorne bolezni, ter za zdravila za zdravljenje redkih bolezni (6). Tako zdravila za zdravljenje redkih bolezni pridobijo dovoljenje za promet po presoji pri Evropski agenciji za zdravila za trženje v vseh državah članicah evropskega gospodarskega prostora hkrati (1, 4, 6). Nadaljnje umeščanje zdravil v zdravstvene sisteme posameznih držav je odvisno od strukture in ureditve sistema, od aktivnosti prijavitelja pri pripravi dokumentacije za nacionalne postopke določanja cene zdravila ter postopke presoje o povračilu stroškov za zdravila, od kriterijev za umeščanje zdravil v sistem, ki jih upošteva odločevalni organ (zavarovalnica), in tudi od pogajanj med proizvajalcem in plačnikom (7). V Sloveniji je odločevalni organ Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), pri katerem Komisija za razvrščanje zdravil na listo v skladu s *Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo* pri umeščanju zdravil v sistem upošteva njihov pomen z vidika javnega zdravja, terapevtski pomen, oceno farmakoeonomskih podatkov, oceno etičnih vidikov, skladnost področja zdravljenja s prioriteta programata zdravstvenega varstva in druge podatke (8). V Sloveniji trenutno zdravila za zdravljenje redkih bolezni presojamo po enakem naboru kriterijev kot ostala zdravila (8). V nekaterih evropskih državah pa so postopki odločanja o umeščanju zdravil za zdravljenje redkih bolezni in proračun zanje ali oboje ločeni od ostalih zdravil, in sicer v Veliki Britaniji, Franciji, Nemčiji, Italiji, Belgiji, na Češkem, v Estoniji idr. (3–5, 8, 9). Eden izmed razlogov za to izhaja iz bolezni kot take, saj velikokrat dokazi o učinkovitosti zdravil temeljijo na kliničnih študijah, ki vključujejo malo bolnikov zaradi same redkosti bolezni (4). Drug pomemben vidik predstavlja visoka cena teh zdravil, saj so tako draga, da jih ne bi vključil noben sistem, ki umešča zdravila na podlagi rezultatov njihove stroškovne učinkovitosti (4). Takšna zdravila sicer nimajo nujno velikega finančnega vpliva na proračun sama po sebi kljub svoji visoki ceni, ker je število bolnikov, ki se bodo zdravili z njimi, majhno, vendar skupaj lahko pomenijo velik stroškovni zalogaj za državo (4). Pomemben razlog za ločeno vrednotenje je tudi malo obstoječih možnosti zdravljenja ter solidarnost in zagotavljanje enakosti pri dostopu do zdravil med različnimi populacijami bolnikov (4).

## 1.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI

Zaradi majhnega števila bolnikov se je za redke bolezni uveljavil tudi izraz »bolezni sirote« (ang. »*orphan disease*«), s čimer se je za zdravila za njihovo preprečevanje, diagnosticiranje in zdravljenje uveljavil izraz »zdravila sirote« (ang. »*orphan medicines*«) (1, 2, 10).



Vendar pa se izraz »zdravilo sirota« v evropskem prostoru najpogosteje nanaša le na določen segment zdravil za zdravljenje redkih bolezni, in sicer tistih, ki so pri Evropski agenciji za zdravila pridobila takšen status (1). To pomeni, da so v ožjem pomenu »zdravila sirote« posebne entitete med zdravili, ki izpolnjujejo pogoje za dodelitev tega statusa, na podlagi katerega proizvajalec zdravila pridobi določene ugodnosti (1, 2). Prvi pogoj za status zdravila sirote je, da mora biti zdravilo namenjeno zdravljenju redke bolezni, ki je življenjsko ogrožajoča, resno izčrpavajoča ali huda kronična bolezen (1, 6, 10). Naslednji pogoj za pridobitev statusa je ta, da mora zdravilo predstavljati edino možnost diagnosticiranja, zdravljenja ali preprečevanja neke redke bolezni ali pa imeti v primerjavi z že obstoječim standardom oskrbe (zdravilom, postopkom) bistvene prednosti za bolnika (1, 6, 10).

Farmacevtska industrija si v normalnih tržnih pogojih težko privoščiti investiranje v raziskave in razvoj zdravil za zdravljenje redkih bolezni, saj si z maloštevilno uporabo in s tem prodajo zdravila ne more povrniti visokih stroškov razvoja (1, 2). Pridobitev statusa zdravila sirote za podjetje predstavlja finančno in administrativno pomoč pri razvoju in registraciji zdravila (1, 2). Status proizvajalcem omogoča strokovno svetovanje pri pripravi dokumentacije, potrebne za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti ter terapevtskega pomena zdravila, znižane pristojbine pri postopkih vrednotenja in presojanja zdravila ter tržno ekskluzivnost za obdobje 10-ih let (1). Za dodelitev statusa lahko podjetje zaprosi že med samim razvojem zdravila, sama vloga za dodelitev statusa pa je brezplačna (1). Kljub strogim pogojem in obsežni dokumentaciji, ki jo je potrebno pripraviti pri oddaji vloge za dodelitev statusa zdravila sirote, Evropska agencija za zdravila poleg svetovanja glede priprave dokumentacije za izboljšanje vloge v nadaljevanju omogoča tudi hitrejše postopke pridobivanja dovoljenja za promet, kot sta pogojno dovoljenje za promet in dovoljenje, odobreno v izjemnih okoliščinah (1, 11).

## 1.4 SEZNAMI IN ŠTEVILO ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI IN ZDRAVIL SIROT

Evropska Unija je področje redkih bolezni prepoznala kot eno izmed prioritet zdravstvenega varstva in med letoma 2007 in 2013 spodbudila raziskave na tem področju v sklopu sedmega okvirnega programa, obenem pa se je z ustanovitvijo različnih mednarodnih združenj bolnikov in strokovnjakov začela večati tudi ozaveščenost o teh boleznih (1, 2, 12). Med novimi zdravili je v zadnjem desetletju število zdravil za zdravljenje redkih bolezni zaradi iniciativ iz

naslova statusa zdravila sirote in evropskih finančnih spodbud naraščalo in tako zdravila za zdravljenje redkih bolezni v zadnjih letih predstavljajo okrog 20 % vseh novih zdravil (1, 4, 13, 14). Eden večjih evropskih projektov, kjer sodelujejo nacionalne ekipe strokovnjakov več kot 40-ih evropskih držav, je Orphanet, katerega cilj je izboljšati diagnostiko, oskrbo in zdravljenje bolnikov z redkimi boleznimi (12). Orphanet vodi referenčni portal s številnimi ključnimi informacijami, kot so seznam in klasifikacija redkih bolezni, seznam specializiranih kliničnih storitev v različnih državah, orodje za pomoč pri diagnostiki in druge storitve (12). Združuje tudi informacije o zdravilih za zdravljenje redkih bolezni na vseh stopnjah razvoja ter pripravlja in redno posodablja seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so dovoljenje za promet po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila pridobila od leta 1995 naprej (12, 15).

## 1.5 NAMEN

Namen raziskave je bil ugotoviti, kakšna je v Sloveniji razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju zadnjih 10-ih let, v primerjavi z izbranimi evropskimi državami in države primerjati glede na število umeščenih zdravil in glede na čas, ko je zdravilo v državi razpoložljivo.

# 2 METODE

Kot izhodišče smo uporabili zadnji posodobljen seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni Orphanet iz januarja 2016 (15). Preverili smo skladnost podatkov na omenjenem seznamu s podatki v podatkovni bazi Evropske agencije za zdravila glede statusa zdravila sirote ter datumov pridobitve dovoljenja za promet. Zajeli smo zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki so pri Evropski agenciji za zdravila pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku med letoma 2005 in 2014. Izmed teh smo izključili zdravila, ki so dovoljenje za promet naknadno izgubila. Preko iskanja lastniških imen zdravil in učinkovin smo iz mednarodne podatkovne baze IMS MDART (*Market Data Analysis & Reporting Tool*) o volumnski in vrednostni prodaji vseh zdravil poiskali, katera izmed zajetih zdravil so bila razpoložljiva v posameznih državah. 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 po prvi prodaji. Poiskali smo razpoložljiva zdravila v Sloveniji in v sosednjih državah (Avstrija, Hrvaška, Italija, Madžarska). Zajeli smo tudi sedem drugih evropskih držav, ki predstavljajo ene največjih in najpomembnejših evropskih trgov za zdravila – Francijo, Nemčijo, Nizozemsko, Norveško, Švedsko, Švico in Veliko Britanijo.

Za vsako državo smo analizirali IMS podatke o prodaji po četrtletjih v obdobju od leta 2005 do 2015. Ugotavljali smo, kakšno je število razpoložljivih zdravil v posamezni državi in v katerem četrtletju se je pričela njihova kontinuirana prodaja oziroma uporaba. Nato smo izvedli primerjavo med državami glede na število razpoložljivih zdravil in glede na srednje čase prve prodaje oz. prve kontinuirane uporabe zdravila v posamezni državi, torej čase, ko je zdravilo v državi razpoložljivo.

Za zdravila, ki so imela zabeleženo prodajo v Sloveniji, smo iz Centralne baze zdravil pridobili tudi aktualne podatke o razvrstitvi zdravila na listo ambulantno predpisanih zdravil, seznam bolnišničnih zdravil in seznam ampuliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala ter podatke o omejitvi in režimu predpisovanja v marcu 2016 (16).

## 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

### 3.1 ŠTEVILO, INDIKACIJSKA PODROČJA IN STATUS ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI IN V EVROPI

Med letoma 2005 in 2014 je dovoljenje za promet po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila pridobilo 125 zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki imajo veljavno dovoljenje še danes. Število registriranih zdravil je po posameznih letih variiralo, vendar je v zadnjih letih njihovo število v porastu.

V vseh letih je bilo največ registriranih zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev, t.j. zdravil iz skupine L po anatomsko-terapevtsko-kemični (ATC) klasifikaciji. V vsakem letu so ta zdravila predstavljala eno do dve tretjini vseh registriranih zdravil, skupno pa 44 % vseh zdravil v opazovanem obdobju (55 zdravil). Med njimi so bila najbolj številna zdravila za zdravljenje raka iz skupine L01 po ATC klasifikaciji, ki sama predstavljajo slabo tretjino vseh registriranih zdravil (35 zdravil). Med zdravili z drugih indikacij-

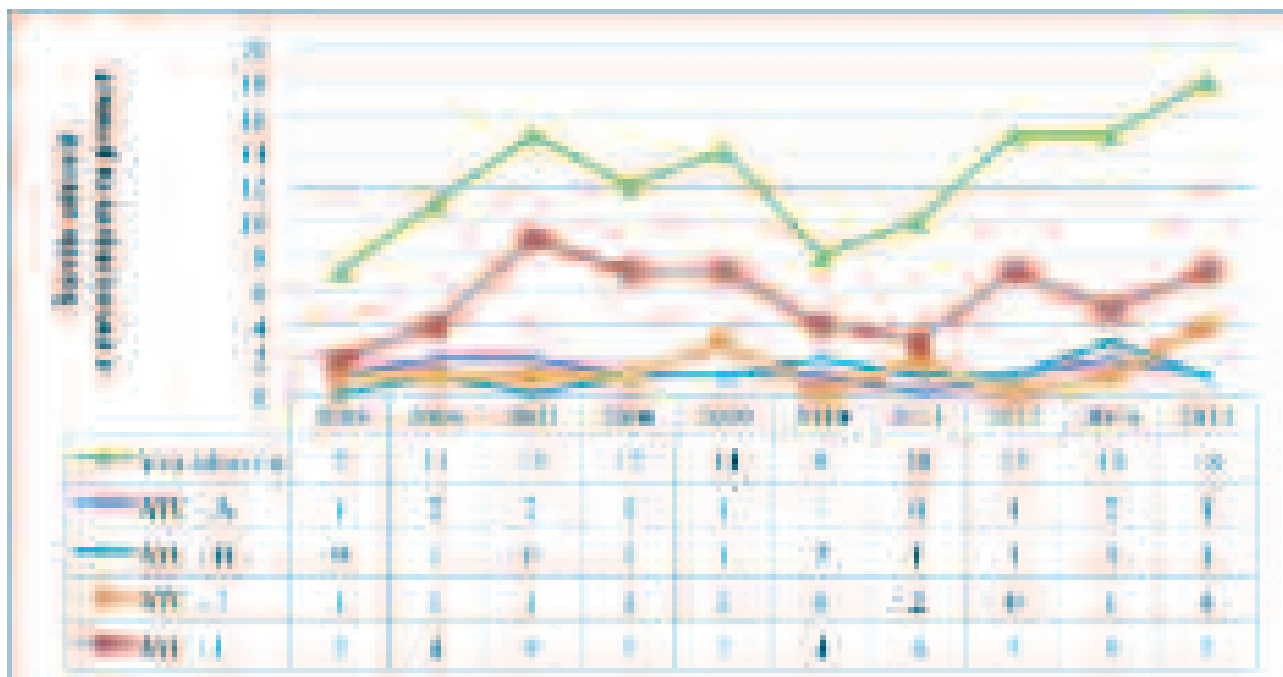
skih področij je bilo največ protimikrobnih zdravil za sistemsko uporabo (skupina J, 14 zdravil), zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (skupina A, 12 zdravil) ter zdravil za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B, 11 zdravil).

Slika 1 prikazuje gibanje števila 125 zdravil v Evropi s trenutno veljavnim dovoljenjem za promet, ki so bila registrirana v obdobju 2005-2014, in njihovo razdelitev glede na ATC klasifikacijo najmočnejše zastopanih skupin zdravil (skupine A, B, J in L).

Izmed 125 zdravil za zdravljenje redkih bolezni z veljavnim dovoljenjem za promet, je 71 produktov (57 %) pridobilo tudi status zdravila sirote. V podatkih IMS o prodaji zdravil na slovenskem tržišču med letoma 2005 in 2015, je bila zabeležena uporaba 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni. To predstavlja 54 % vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so med letoma 2005 in 2014 pridobila dovoljenje za promet v evropskem prostoru, med katerimi ima več kot polovica zdravil status zdravila sirote. Slika 2 prikazuje število zdravil za zdravljenje redkih bolezni glede na veljavnost dovoljenja za promet in status sirote v Evropi in v Sloveniji. V Sloveniji je bilo daleč največ zdravil za redke bolezni namenjenih zdravljenju raka ter imunomodulatorjev (skupina L), in sicer kar 38 zdravil. To pomeni, da je v Sloveniji v uporabi 69 % vseh zdravil za tovrstne bolezni, ki so na voljo v Evropi. Izmed ostalih področij je bilo večje tudi število zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (skupina A, 8 zdravil) ter zdravil za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B, 6 zdravil). Po podatkih iz Centralne baze zdravil za marec 2016 je kar tri četrtine obravnavanih zdravil, ki so v uporabi v Sloveniji, kritih iz naslova zdravstvenega zavarovanja (16). Preglednici 1 in 2 prikazujeta seznama zdravil s statusom sirote in zdravil brez tega statusa, ki so v uporabi v Sloveniji, ter njihovo razvrstitev na posamezno listo oziroma seznam zdravil, njihov režim predpisovanja, leto pridobitve dovoljenja za promet ter indikacijo oziroma ATC klasifikacijo.

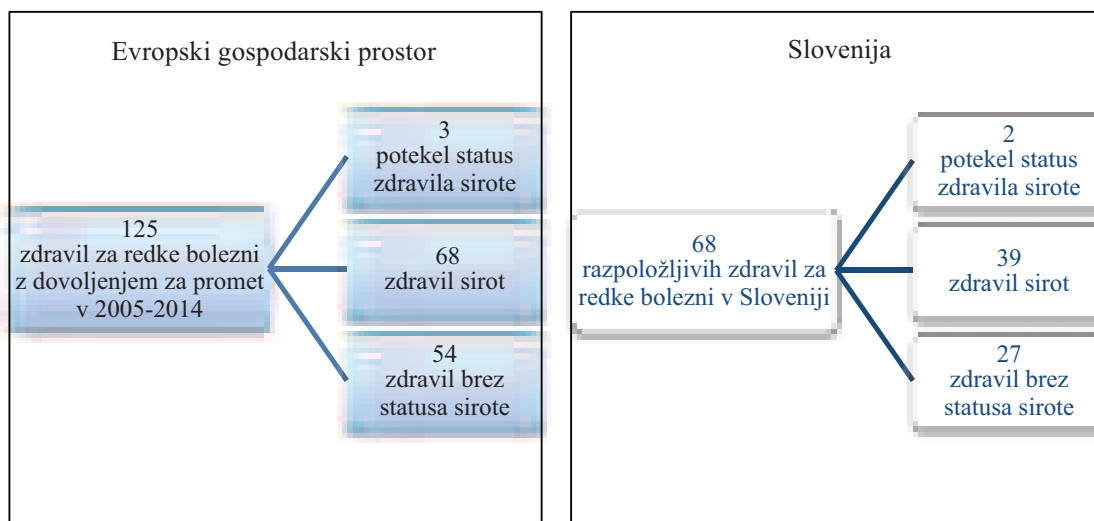
Na obeh seznamih zdravil iz preglednic 1 in 2 najdemo večinoma originalna zdravila in skupno le eno generično ter štiri biološko podobna zdravila (Preglednica 2). Vendar pa je potrebno poudariti, da je celokupno število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so na voljo tako v Sloveniji kot tudi v Evropi, še večje, saj na seznamih niso vključena zdravila, ki so dovoljenje za promet pridobila pred letom 2005 (1). Tako med njimi ne najdemo več kot desetih zdravil za zdravljenje različnih rakavih bolezni, nekaj zdravil za zdravljenje hemofilije A in B, zdravil za zdravljenje Fabryjeve bolezni in drugih zdravil, ki so v Sloveniji v uporabi in na voljo bolnikom v breme zdravstvenega zavarovanja že več let (16).





**Slika 1.** Gibanje števila zdravil za zdravljenje redkih bolezni v evropskem gospodarskem prostoru z veljavnim dovoljenjem za promet glede na leto pridobitve dovoljenja v obdobju 2005 – 2014 in glede na skupino po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji učinkovin. ATC – A – zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove; ATC – B – zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov; ATC – J – protimikrobna zdravila za sistemsko uporabo; ATC – L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji.

**Figure 1.** The number of medicines for rare diseases in European Economic Area with marketing authorisation according to the year of marketing approval between 2005 – 2014 and according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification of active ingredients. ATC – A – medicines for alimentary tract and metabolism; ATC – B – medicines for blood and blood forming organs; ATC – J – antiinfectives for systemic use; ATC – L – antineoplastic and immunomodulating agents.



**Slika 2.** Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 ter aktualni status zdravil sirot v evropskem prostoru in število razpoložljivih zdravil v Sloveniji.

**Figure 2.** The number of medicines for rare diseases approved between 2005 – 2014 and their present »orphan medicine« status and the number of medicines available in Slovenia.

**Preglednica 1.** 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 anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji.

**Table 1.** The list of medicines for rare diseases with »orphan medicine« designation that obtained marketing approval between 2005 – 2014 and were available in Slovenia between 2005 and 2015 sorted according to Anatomical Therapeutic Chemical classification.

Zdravila sirote							
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravlila	
betain	A16AA06	homocisteinurija	2007	P70	Rp/Spec	Cystadane	
algukozidaza 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	Elaprase	
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	Vollbris	
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	
tobramicin	J01GB01	cistična fibroza, infekcije dihal	2011	P70*	Rp	Tobi podhaler	
tiotepa	L01AC01	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic	2010	N	H	Tepadina	



Zdravila sirote									
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila			
klofarabin	L01BB06	limfoblastna levkemija, limfom prekurzorskih 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	mieločna 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			
obinutuzumab	L01XC15	Kronična limfocitna levkemija B-celic	2014	B*	H	Gazyvaro			
sorafenib	L01XE05	hepatocelularni karcinom, karcinom ledvic	2006	P100*	H/Rp	Nexavar			
dasatinib	L01XE06	kronična mielogena levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekurzorskih celic	2006	P100*	H/Rp	Sprycel			
nilotinib	L01XE08	kronična mieločna levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekurzorskih celic	2007	P100*	H/Rp	Tasigna			
everolimus	L01XE10	tuberozna skleroza	2011	P100*	Rp/Spec	Votubia			
ponatinib	L01XE24	limfatična in mieločna levkemija	2013	N	Rp/Spec	Iclusig			
ibrutinib	L01XE27	kronična limfocitna levkemija, B-celični limfom, Limfom plaščnih celic	2014	P100*	Rp/Spec	Imbruvica			
olaparib	L01XX46	rak jajčnikov	2014	P100*	Rp/Spec	Lynparza			

### Zdravila sirote

Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
pleriksafor	L03AX16	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, limfom, diseminirani plazmocitom	2009	N	H	Mozobil
ekulizumab	L04AA25	paroksizmalna hemoglobinurija	2007	B*	H	Soliris
siltuksimab	L04AC11	Castelmanova bolezen	2014	B*	H	Sylvant
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
pomalidomid	L04AX06	diseminirani plazmocitom	2013	N	Rp/Spec	Imnovid
stiripentol	N03AX17	otroška 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

Opomba: Zdravilo smo opoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba v Sloveniji kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrtletje v prvem letu po prvi prodaji (po podatkih baze IMS MDART).\* - omejitve 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 bolezn, kjer se diagnoza postavi v bolnišnici, zdravljenje pa lahko poteka izven bolnišnice; N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo kritično 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 kritično v 10 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; ZZ - za zdravljenje, ki zahteva nadzor zdravstvenega delavca, in se lahko uporablja le v zdravstvenih zavodih.





**Preglednica 2.** 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 anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji.

**Table 2.** The list of medicines for rare diseases without »orphan medicines« designation that obtained marketing approval between 2005 – 2014 and were available in Slovenia between 2005 and 2015 sorted according to Anatomical Therapeutic Chemical classification.

Ostala zdravila za zdravljenje redkih bolezni							
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila	
tokofersolan	A11HA08	holestaza, pomanjkanje vitamina E	2009	/	/	Vedrop	
nitzinon	A16AX04	tirozinemija	2005	N	Rp/Spec	Orfacin	
koagulacijski faktor VIII	B02BD02	hemofilija A	2013	P100*, B*	H/Rp	Novoeight	
eltrombopag	B02BX05	idiopatska trombocitopenična purpura	2010	P70*	Rp/Spec	Revolade	
konestat alfa	B06AC04	hereditarni angioedem	2010	B*	H/Rp	Ruconest	
folitropin alfa	G03GA05	anovulacija	2014	N	ZZ	Bemfola	
somatropin	H01AC01	hipofizna prtilikavost, 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 pomajklisti, Kawasakijska bolezen, idiopatska trombocitopenična purpura	2006	N	H	Kiovig	
humani imunoglobulini	J06BA02	transplantacija kostnega mozga, sindrom Guillain-Barre, sindromi imunske pomajklisti, Kawasakijski sindrom, idiopatska trombocitopenična purpura	2008	A*	H	Privigen	
tegafur, kombinacije	L01BC53	rak želodca	2011	P100	Rp/Spec	Teysuno	
pakitaksel	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	

### Ostala zdravila za zdravljenje redkih bolezni

Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
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
rukсолitinib	L01XE18	mieloproliferativne bolezni	2012	P100*	Rp/Spec	Jakavi
vismodegib	L01XX43	bazalnocelični karcinom	2013	P100*	Rp/Spec	Erivedge
fligrastim	L03AA02	nevtropenija	2013	P100	Rp/Spec	Grastofil
fligrastim	L03AA02	rakave bolezni, transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, nevtropenija	2008	P100	Rp/Spec	Tevagrastim
fligrastim	L03AA02	rakave bolezni, transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, nevtropenija	2009	P100	Rp/Spec	Zarzio
abatacept	L04AA24	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis	2007	N	ZZ	Orencia
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
deksameta-zon	S01BA01	makularni edem, uveitis	2010	B*	ZZ	Ozurdex

Opomba: Zdravilo smo upoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba v Sloveniji kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrtletje v prvem letu po prvi prodaji (po podatkih baze IMS MIDART). \* - omejitve predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi; / - ni podatka v Centralni bazi zdravil; A - seznam ampuiliranih 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 izven 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.

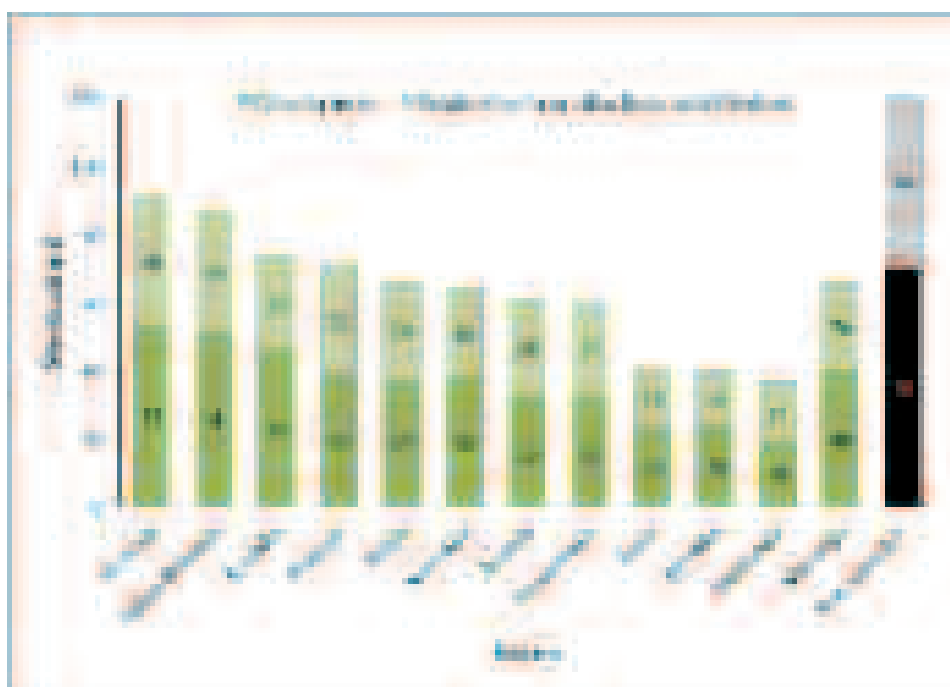


### 3.2 RAZPOLOŽLJIVOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI IN IZBRANIH EVROPSKIH DRŽAVAH

Z iskanjem lastniških imen zdravil in z iskanjem po učinkovin v mednarodnih podatkih IMS nismo mogli ugotoviti razpoložljivosti petih produktov, ki vsebujejo humane imunoglobuline in tobramicin v obliki praška za inhaliranje, zato teh nismo upoštevali v nadaljnji analizi primerjave držav. Tako smo za Slovenijo upoštevali 66 izmed 68-ih razpoložljivih zdravil.

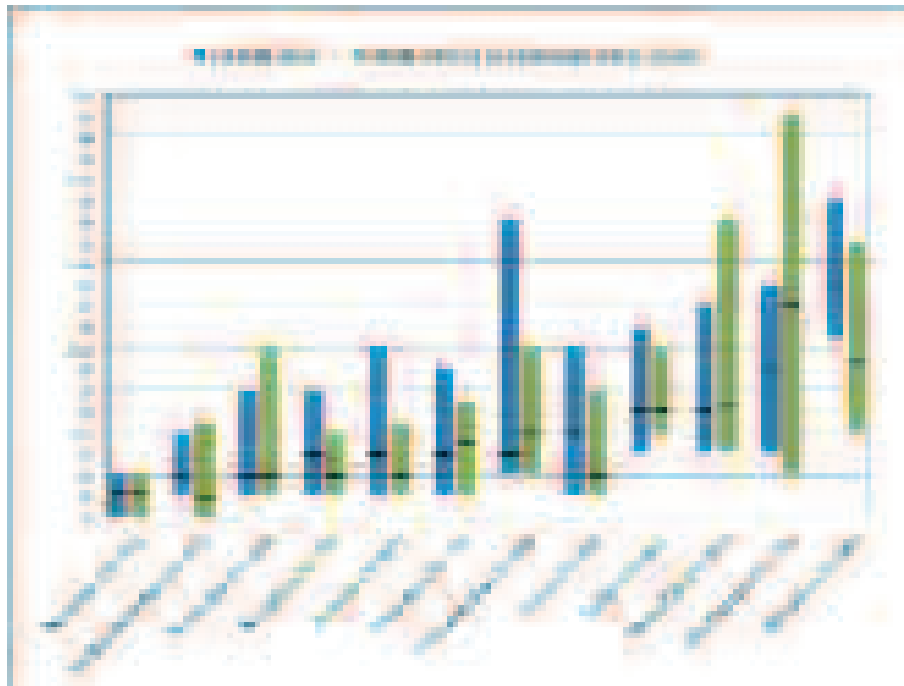
Največ razpoložljivih zdravil imata Nemčija in Velika Britanija, ki svojim pacientom nudita okrog 75 % vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 (slika 3). Več kot 60 % zdravil, ki so v omenjenem obdobju pridobila dovoljenje za promet, uporabljajo na Švedskem. V Sloveniji imamo na voljo več kot polovico zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet

med letoma 2005 in 2014, kar je podobno kot na Norveškem, v Franciji in v Italiji. Skupaj z omenjenimi državami se po številu razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni uvrščamo takoj za tremi vodilnimi državami. Na Madžarskem, Hrvaškem in v Švici imajo na voljo manjše število zdravil za zdravljenje redkih bolezni kot na ostalih pomembnih evropskih trgih zdravil in tudi manj kot pri nas. Eden izmed možnih razlogov je ta, da je interes proizvajalcev za trženje v teh državah manjši kot drugod, v primeru Švice pa je možen razlog predvsem urejanje pridobitve dovoljenja za promet samo, saj ta ni vključena v evropski gospodarski prostor in tako proizvajalec s pridobljenim dovoljenjem za promet po centraliziranem postopku ne pridobi dovoljenja za trženje na švicarskem trgu (3). V Sloveniji imamo tako na voljo več ali enako zdravil kot v vseh sosednjih državah in približno 75 % zdravil, ki so na razpolago na dveh ključnih evropskih trgih, t.j. angleškem in nemškem. Primerjavo držav po številu zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so razpoložljiva v posameznih državah, prikazuje slika 3.



**Slika 3.** Primerjava med državami glede na število zdravil sirot in ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 za evropski gospodarski prostor in so bila razpoložljiva na izbranih evropskih trgih med letoma 2005 in 2015; \*vseh 120 zdravil, zajetih v analizi primerjave, brez upoštevanih petih zdravil, za katera razpoložljivosti nismo mogli določiti na nobenem izmed izbranih evropskih trgov.

**Figure 3.** The comparison between the countries of the number of medicines for rare diseases with and without »orphan medicine« designation approved in the European Economic Area between 2005 – 2014 and available on the selected European markets between 2005 – 2015; \*all 120 medicines in the analysis without the five products for which their availability could not be determined in any European selected market.



*Slika 4. Primerjava držav glede na čas razpoložljivosti zdravil sirot in ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Slika prikazuje srednji čas razpoložljivosti (čas od pridobitve dovoljenja za promet do prve kontinuirane uporabe zdravila v državi) in njegov razpon, podan v letih (mediana, 1. in 3. kvartil). Države so razvrščene po naraščajočem srednjem času razpoložljivosti za zdravila sirote. Q – četrtletje.*

**Figure 4.** The comparison between the countries according to the times of availability of the medicines for rare diseases with and without "orphan medicine" designation. The figure shows median times of availability (times from marketing approval to first continuous use of medicine in a country) and their ranges in years (median, 1st and 3rd quartile). The countries are sorted according to their median times of availability of medicines with "orphan medicine" designation. Q – quarter of a year.

Pri primerjavi razpoložljivosti zdravil za zdravljenje redkih bolezni je poleg števila zdravil v zdravstvenem sistemu države potrebno upoštevati tudi čas, ko so ta na voljo bolnikom. V obeh pogledih v Evropi pomembno prednjačita Nemčija in Velika Britanija. Nemčija v povprečju omogoča uporabo zdravil za zdravljenje redkih bolezni v prvih treh mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Poleg tega je polovico zdravil za zdravljenje redkih bolezni, s katerimi razpolaga, omogočila med prvimi v Evropi. Skoraj enako hitro kot v Nemčiji so zdravila na voljo tudi v Veliki Britaniji in tudi ta je za tretjino svojih zdravil za zdravljenje redkih bolezni omogočila uporabo kot ena izmed prvih držav. Obe omenjeni državi imata tudi svojevrsten način umeščanja zdravil v zdravstveni sistem (3). Nemčija v zadnjih letih avtomatično umešča vsa zdravila za indikacije, kjer terapevtske alternative še ni, in s tem torej direktno umesti večino novih zdravil za zdravljenje redkih bolezni (3). Po drugi strani Velika Britanija pri umeščanju zdravil v glavnem upošteva rezultat stroškovne učinkovitosti, ki ne sme preseči 20 000 – 30 000 funtov na dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja, v primeru

zdravil za zdravljenje redkih bolezni pa dopušča višjo mejno vrednost (3, 9). Hkrati nekatera zdravila za rakave bolezni v Veliki Britaniji direktno financira Nacionalni sklad za raka, kar pomeni, da so takšna zdravila neposredno umeščena (3). Države, ki po številu zdravil Nemčijo in Veliko Britanijo še najbolj dosegajo, so Švedska, Francija, Norveška, Italija in Slovenija. Vendar pa izmed teh Švedska, Francija in Norveška zdravila omogočijo z manjšim zamikom kot Italija in Slovenija in jih uspejo zagotoviti s srednjim časom pol do tri četrt leta. Srednji čas razpoložljivosti v Italiji in Sloveniji pa je pomembno daljši in znaša 1,25 leta. Daljši srednji čas razpoložljivosti kot Slovenija imata tako le sosednji državi Madžarska in Hrvaška. V primerjavi Slovenije s sosednjimi državami z izjemo Italije, kjer financiranje za zdravila sirote, ki še niso bila na italijanskem tržišču, omogoča posebna agencija, tako pri nas kot na Madžarskem in Hrvaškem za zdravila za zdravljenje redkih bolezni ni posebnih postopkov ali kriterijev pri njihovem umeščanju v zdravstveni sistem (3). Primerjavo median časov do prve kontinuirane uporabe zdravil v posameznih evropskih državah prikazuje slika 4.

Slovenija je tako ena izmed držav, ki razpolaga s sorazmerno velikim številom zdravil za zdravljenje redkih bolezni ne glede na njihov status sirote in tako svojim bolnikom omogoča dobro razpoložljivost z njimi. Glede na čas, ki ga potrebujemo, da ta zdravila dosežejo predpisovalce in bolnike, ki znaša v povprečju dobro leto, pa smo v primerjavi s pomembnimi evropskimi trgi zdravil počasnejši. Kljub temu smo 8 izmed 66-ih razpoložljivih zdravil slovenskim bolnikom omogočili med prvimi v Evropi, v primerjavi s sosednjimi državami pa smo z izjemo Avstrije enako hitri ali celo hitrejši. Poleg tega je veliko razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni pri nas delno ali v celoti financiranih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja in so s tem tako rekoč direktno dostopna bolnikom.

## 4 ZAKLJUČEK

Ob številnih finančnih spodbudah pri raziskovanju redkih bolezni in pri razvoju novih zdravil za njihovo zdravljenje lahko pričakujemo, da bo število novih zdravil za zdravljenje redkih bolezni v prihodnjih letih naraščalo. Po drugi strani bo zagotavljanje razpoložljivosti teh zdravil za zdravstvene sisteme vseh držav predstavljalo vedno večji izziv. Ob obstoječem številu zdravil, ki so v Evropi na voljo za zdravljenje redkih bolezni, večina držav ne zmore oziroma nima interesa umeščati vseh zdravil v svoj zdravstveni sistem. V najuspešnejših državah, kot je Nemčija, je v uporabi največ tri četrtine vseh zdravil. Sklenemo lahko, da v Sloveniji uporabljamo veliko število zdravil za zdravljenje redkih bolezni in da smo v primerjavi z državami, ki predstavljajo pomembne evropske trge zdravil, pri zagotavljanju njihove razpoložljivosti svojim bolnikom uspešni. Povprečni čas razpoložljivosti s temi zdravili je pri nas sicer daljši kot v ostalih večjih in uspešnih evropskih državah. Vendar pa smo omenjena zdravila zmožni omogočiti tudi med prvimi v Evropi in v povprečju enako hitro ali hitreje od sosednjih držav. V prihodnje bo v vseh državah in tudi v Sloveniji potrebno po skrbni presoji in ob danih finančnih možnostih umeščati čim širši nabor zdravil za zdravljenje redkih bolezni.

## 5 ZAHVALA

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

## 6 LITERATURA

1. Evropska agencija za zdravila. Podatki o zdravilih za uporabo v humani medicini. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulatory/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulatory/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=). Dostop: 05-03-2016.
2. The European Organization for Rare Diseases (EURORDIS). <http://www.eurordis.org/>. Dostop: 15-03-2016.
3. Gammie T, Lu CY, Babar ZU-D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140002.
4. Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. *Rare Dis Orphan Drugs J* 2014; 1(3): 83–86.
5. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:74.
6. Uredba (ES) št. 726/2004 evropskega parlamenta in sveta. *Uradni list Evropske Unije* L 136, 30. april 2004. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_sl.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_sl.pdf). Dostop: 05-03-2016.
7. Kos M. Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn* 2015; 66(3): 239–244.
8. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. *Uradni list Republike Slovenije* št. 35/2013. <https://www.uradni-list.si/1/content?id=112932>. Dostop: 05-03-2016.
9. Health Committee Written evidence from Rare Disease UK (NICE 19). <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw17.htm>. Dostop: 10-03-2016.
10. Uredba (ES) št. 141/2000 evropskega parlamenta in sveta. *Uradni list Evropske Unije* L 18, 22. januar 2000. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_sl.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_sl.pdf). Dostop: 01-03-2016.
11. McGoldrick S. Orphan Drug Designation - Are the EMA and FDA Looking for the Same Information? *J Clinial Stud* 2015; 7(3): 34–36.
12. Orphanet. About Orphanet. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanet.php?lng=EN](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN). Dostop: 28-02-2016.
13. Evaluate®. EvaluatePharma Orphan Drug Report 2015, 3rd Edition, October 2015. <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx>. Dostop: 05-03-2016.
14. IMS Health. IMS Health Pricing & Market Access Outlook. [http://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/P&MA\\_2012.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/P&MA_2012.pdf). Dostop: 28-02-2016.
15. Orphanet. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, January 2016. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf). Dostop: 22-02-2016.
16. Centralna baza zdravil 2. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView). Dostop: 05-03-2016.