



Zavod za zdravstveno
zavarovanje Slovenije

Direkcija

Miklošičeva cesta 24
1507 Ljubljana

www.zzzs.si



Na podlagi osmega odstavka 38. člena Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13) je Upravni odbor Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije na 53. seji dne, 18. 10. 2017, sprejel

SKLEP O DOLOČITVI TERAPEVTSKE SKUPINE ZDRAVIL ZA ZNIŽEVANJE HOLESTEROLA

1. člen

Ta sklep določa terapevtsko skupino zdravil za zniževanje holesterola, v katero so uvrščena vsa enokomponentna zdravila s statini, kombinacije z njimi in ezetimib v peroralni obliki.

2. člen

Terapevtska skupina zdravil za zniževanje holesterola vključuje zdravila z naslednjimi učinkovinami (v nadaljnjem besedilu: zdravila):

1. simvastatin,
 2. lovastatin,
 3. pravastatin
 4. fluvastatin,
 5. atorvastatin,
 6. rosuvastatin,
 7. ezetimib,
 8. kombinacijo simvastatina in ezetimiba,
 9. kombinacijo simvastatina in fenofibrata,
 10. kombinacijo atorvastatina in amlodipina,
 11. kombinacijo rosuvastatina in amlodipina,
 12. kombinacijo atorvastatina, perindopрила in amlodipina ter
 13. kombinacijo rosuvastatina in valsartana,
- ki imajo enako terapevtsko indikacijo zniževanje koncentracije holesterola LDL.



3. člen

Terapevtska skupina zdravil za zniževanje holesterola je razdeljena v štiri razrede primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil za terapevtsko indikacijo iz prejšnjega člena. Primerljivi odmerek za to terapevtsko skupino zdravil je določen kot ena tableta, enkrat dnevno:

Razred 1: znižanje holesterola LDL do 29 %

ATC	UČINKOVINA	JAKOST	PRIMERLJIVI ODMEREK
C10AA01	simvastatin	10 mg	1 tableta
C10AA02	lovastatin	20 mg	1 tableta
C10AA03	pravastatin	20 mg	1 tableta
C10AX09	ezetimib	10 mg	1 tableta

Razred 2: znižanje holesterola LDL od 30 % do 39 %

ATC	UČINKOVINA	JAKOST	PRIMERLJIVI ODMEREK
C10AA01	simvastatin	20 mg	1 tableta
C10AA01	simvastatin	40 mg	1 tableta
C10AA03	pravastatin	40 mg	1 tableta
C10AA04	fluvastatin	80 mg	1 tableta
C10AA05	atorvastatin	10 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	5 mg	1 tableta
C10BA04	simvastatin in fenofibrat	20 mg/145 mg	1 tableta
C10BA04	simvastatin in fenofibrat	40 mg/145 mg	1 tableta
C10BX03	atorvastatin in amlodipin	10 mg/5 mg	1 tableta
C10BX03	atorvastatin in amlodipin	10 mg/10 mg	1 tableta
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	10 mg/5 mg/5mg	1 tableta

Razred 3: znižanje holesterola LDL od 40 % do 49 %

ATC	UČINKOVINA	JAKOST	PRIMERLJIVI ODMEREK
C10AA05	atorvastatin	20 mg	1 tableta
C10AA05	atorvastatin	40 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	10 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	15 mg	1 tableta
C10BA02	simvastatin in ezetimib	10 mg/10 mg	1 tableta
C10BX09	rosuvastatin in amlodipin	10 mg/5 mg	1 tableta
C10BX09	rosuvastatin in amlodipin	15 mg/5 mg	1 tableta
C10BX10	rosuvastatin in valsartan	10 mg/80 mg	1 tableta
C10BX10	rosuvastatin in valsartan	10 mg/160 mg	1 tableta
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	20 mg/5 mg/5mg	1 tableta
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	20 mg/10 mg/5mg	1 tableta
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	20 mg/10 mg/10mg	1 tableta
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	40 mg/10 mg/10mg	1 tableta

Razred 4: znižanje holesterola LDL 50 % in več

ATC	UČINKOVINA	JAKOST	PRIMERLJIVI ODMEREK
C10AA05	atorvastatin	80 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	20 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	30 mg	1 tableta
C10AA07	rosuvastatin	40 mg	1 tableta
C10BA02	simvastatin in ezetimib	20 mg/10 mg	1 tableta
C10BA02	simvastatin in ezetimib	40 mg/10 mg	1 tableta
C10BX09	rosuvastatin in amlodipin	20 mg/5 mg	1 tableta
C10BX09	rosuvastatin in amlodipin	20 mg/10 mg	1 tableta
C10BX10	rosuvastatin in valsartan	20 mg/80 mg	1 tableta
C10BX10	rosuvastatin in valsartan	20 mg/160 mg	1 tableta

4. člen

V posameznem razredu iz prejšnjega člena je zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja enokomponentno zdravilo izmed statinov z najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve najvišje priznane vrednosti za razrede.

5. člen

V terapevtski skupini za zniževanje holesterola se določi zdravila z dodano vrednostjo, izraženo v odstotku cene primerljivega odmerka iz 3. člena tega sklepa:

UČINKOVINA/KOMBINACIJA UČINKOVIN	DODANA VREDNOST V ODSOTOKIH
ezetimib 10 mg	10
atorvastatin 10 mg in amlodipin 5 mg	72,50
atorvastatin 10 mg in amlodipin 10 mg	74,39
simvastatin 20 mg in fenofibrat 145 mg	257,34
simvastatin 40 mg in fenofibrat 145 mg	257,34
rosuvastatin 10 mg in amlodipin 5 mg	73,61
rosuvastatin 15 mg in amlodipin 5 mg	73,61
rosuvastatin 20 mg in amlodipin 5 mg	46,67
rosuvastatin 20 mg in amlodipin 10 mg	47,88
atorvastatin 10 mg, perindopril 5 mg in amlodipin 5 mg	153,86
atorvastatin 20 mg, perindopril 5 mg in amlodipin 5 mg	156,21
atorvastatin 20 mg, perindopril 10 mg in amlodipin 5 mg	182,22
atorvastatin 20 mg, perindopril 10 mg in amlodipin 10 mg	184,13
atorvastatin 40 mg, perindopril 10 mg in amlodipin 10 mg	184,13
rosuvastatin 10 mg in valsartan 80 mg	78,20
rosuvastatin 10 mg in valsartan 160 mg	102,10
rosuvastatin 20 mg in valsartan 80 mg	49,58
rosuvastatin 20 mg in valsartan 160 mg	64,73

6. člen

Z dnem uveljavitve tega sklepa preneha veljati Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil za zniževanje holesterola, določene s sklepom Upravnega odbora Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije številka 9001-4/2016-DI/9 z dne, 26. februarja 2016.

7. člen

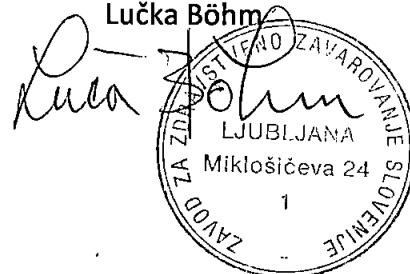
Ta sklep se objavi na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije naslednji dan po njegovem sprejemu in začne veljati 25. oktobra 2017.

Številka: 9001-12/2017-DI/21

Ljubljana, 18. 10. 2017

Predsednica Upravnega odbora
Zavod za zdravstveno zavarovanje
Slovenije

Lučka Böhm



OBRAZLOŽITEV:

Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13; v nadaljnjem besedilu: Pravilnik) na podlagi 6. točke prvega odstavka 1. člena določa natančnejši postopek in natančnejše pogoje za določanje terapevtskih skupin zdravil (v nadaljnjem besedilu: TSZ).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljnjem besedilu: Zavod) na podlagi prvega odstavka 38. člena Pravilnika določa TSZ na lastno pobudo med zdravili, razvrščenimi na pozitivno in vmesno listo zdravil, pri čemer je podlaga za vključitev zdravila v TSZ terapevtska indikacija in merila iz 5. člena Pravilnika. TSZ je skupina zdravil, razvrščenih na pozitivno in vmesno listo zdravil z enako terapevtsko indikacijo, ki lahko vključuje posamezna zdravila, kombinirana zdravila in različne farmacevtske oblike zdravila, ki jo določi Zavod (45. točka prvega odstavka 2. člena Pravilnika). Na podlagi osmega odstavka 38. člena Pravilnika TSZ in njihove spremembe s sklepom določi upravni odbor Zavoda (v nadaljnjem besedilu: sklep).

Upravni odbor Zavoda je sprejel Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil za zniževanje holesterola, številka 9001-4/2016-DI/9 z dne, 26. februarja 2016, ki je objavljen na spletni strani Zavoda in je začel veljati 1. marca 2016 (v nadaljnjem besedilu: sklep z dne, 26. 2. 2016).

S tem sklepom se TSZ, določena s sklepom z dne, 26. 2. 2016, dopolnjuje z novo kombinacijo učinkovin rosuvastatin in valsartan. Dopolnitev TSZ je posledica razvrstitve navedene kombinacije učinkovin na listo.

Terapevtska indikacija

V skladu s 44. točko prvega odstavka 2. člena Pravilnika je terapevtska indikacija zdravila v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedena bolezen ali motnja, pri kateri lahko zdravilo učinkuje v smislu ozdravitve ali izboljšanja. Enaka terapevtska indikacija za vsa zdravila, vključena v TSZ za zniževanje holesterola, je zniževanje koncentracije holesterola LDL.

Bolezni srca in ožilja so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v večini evropskih držav. V Sloveniji so leta 2000 predstavljale 40% vzrokov vseh smrti. Motnje v presnovi lipidov so med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za aterosklerozo. Zvišane vrednosti lipidov ima več kot polovica odraslega prebivalstva Slovenije. Najpogostejše so hiperlipidemije, kjer je značilna povišana koncentracija holesterola LDL, zato zdravljenje teh, sodi med osrednje preventivne farmakološke ukrepe za preprečevanje bolezni srca in ožilja. ZZS financira program CINDI, ki v osnovnem zdravstvenem varstvu vključuje programe preventive srčno žilnih bolezni in zgodnjega odkrivanja dejavnikov tveganja. Zdravljenje z zdravili za zniževanje holesterola je smiselno tako v primarni (preprečevanje srčno žilnih dogodkov) kot v sekundarni (preprečevanje ponovnih dogodkov po miokardnem infarktu in drugih srčno žilnih dogodkih) preventivi. Vsa zdravila iz TSZ podaljšujejo preživetje.

Statini so homogena skupina zdravil brez zelo pomembnih razlik v kliničnih lastnostih, v smislu učinkovitosti in varnosti, zato je mogoče celotno skupino obravnavati enotno. Za posamezna zdravila je narejenih veliko študij, zlasti za simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Na njihovo primerljivo učinkovitost lahko sklepamo na osnovi posrednih primerjav učinkovitosti v študijah in objavljenih metaanalizah. Ezetimib ima drugačen mehanizem delovanja kot statini, vendar je vključen v TSZ, ker je v Evropskih smernicah za zdravljenje dislipidemij vključen kot zdravilo za zdravljenje hiperholesterolemije.

Izbira ustreznega zdravila je odvisna od mnogih dejavnikov, med njimi učinkovitosti statina, sledenja smernicam, vpliva farmacevtske industrije, ekonomskega in administrativnega vidika ter od značilnosti zdravnika in bolnika.

V Sloveniji so dostopna (registrirana in razvrščena) sodobna zdravila za zniževanje holesterola: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, ezetimib in kombinacije z njimi.

V TSZ za zniževanje holesterola so vključena vsa zdravila z učinkovinami, navedenimi v 2. členu tega sklepa, ki so razvrščena na pozitivno (P70) in vmesno listo (V) zdravil.

Poraba zdravil za zniževanje holesterola stalno narašča.

V zadnjem letu je prejelo vsaj en recept za zdravila za zniževanje holesterola 243.629 zavarovancev.

V Tabeli 1 so prikazani stroški za zdravila za zniževanje holesterola, poraba in tržni deleži učinkovin zdravil, izračunani iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, izraženih v DDD, dostopnih v zadnjih 12 mesecih (od septembra 2016 do avgusta 2017).

Tabela 1 zdravila za zniževanje holesterola, stroški zanje, poraba in tržni deleži učinkovin zdravil, izračunani iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, izraženih v DDD, dostopnih v zadnjih 12 mesecih (od septembra 2016 do avgusta 2017):

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Število DDD	Tržni delež	Dosega najmanjši tržni delež
C10AA01	simvastatin	1.464.656	987.363	7.375.549	7,80%	DA
C10AA02	lovastatin	7.531	3.145	18.391	0,02%	NE
C10AA03	pravastatin	275.585	146.814	1.640.780	1,74%	NE
C10AA04	fluvastatin	439.371	231.367	2.747.544	2,91%	NE
C10AA05	atorvastatin	3.742.886	2.659.096	27.539.565	29,12%	DA
C10AA07	rosuvastatin	6.084.725	4.049.610	52.933.573	55,98%	DA
C10AX09	ezetimib	67.876	183.781	809.950	0,86%	NE
C10BA02	simvastatin in ezetimib	94.106	14.978	188.160	0,20%	NE
C10BA04	simvastatin in fenofibrat	41.183	34.191	870.240	0,92%	NE
C10BX	atorvastatin, perindopril in amlodipin	2.453	5.261	153.570	0,16%	NE
C10BX03	atorvastatin in amlodipin	3.500	999	39.390	0,04%	NE
C10BX09	rosuvastatin in amlodipin	2.936	6.374	242.100	0,26%	NE
C10BX10	rosuvastatin in valsartan	-	-	-	0,00%	NE
Skupna vsota		13.146.807	8.322.978	94.558.812	100,01%	

Za kombinacijo učinkovin rosuvastatin in valsartan, ki je bila na novo razvrščena na listo, še ni podatkov o porabi.

Zdravila za zniževanje holesterola so heterogena skupina zdravil zaradi različnih zdravilnih učinkovin (skupina statinov, ezetimib) in njihovih kombinacij ter kombinacij z antihipertenzivi (amlodipin, valsartan) in fibrati (fenofibrat).

Statini so homogena skupina zdravil brez zelo pomembnih razlik v mehanizmu delovanja, učinkovitosti in varnosti. Imajo določene razlike v metabolizmu, farmakokinetiki in farmakodinamiki, vendar te ne vplivajo pomembno na njihovo klinično učinkovitost. Zato je mogoče celotno skupino obravnavati enotno. Za posamezna zdravila je narejenih veliko študij, zlasti za simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin. Na njihovo primerljivo učinkovitost lahko sklepamo na osnovi posrednih primerjav učinkovitosti v študijah in objavljenih metaanalizah.

Ezetimib ima drugačen mehanizem delovanja kot statini, vendar je vključen v terapevtsko skupino, saj ni pomembnih razlogov, da ga ne bi obravnavali enotno s statini.

Pri določanju TSZ so upoštevana vsa razvrščena enokomponentna zdravila in kombinacije, ki imajo enako terapevtsko indikacijo zniževanja holesterola LDL.

V TSZ pa niso vključena nova biološka zdravila za zniževanje holesterola z zaviralci PCSK9, ki so v obliki injekcij za samodajanje. To so zdravila, ki se uporabljajo le za bolnike z največjim tveganjem za srčno-žilne zaplete, ki s statini in ezetimibom ne morejo doseči ciljnih vrednosti holesterola ali teh zdravil ne prenašajo.

Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ za zniževanje holesterola, bodo določena v času vsakokratne določitve najvišje priznane vrednosti (v nadaljnjem besedilu: NPV) za TSZ oziroma NPV za razrede iz 3. člena tega sklepa. Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ za zniževanje holesterola na dan 6. 10. 2017 so prikazana v Tabeli 2.

Razredi

Na podlagi četrtega odstavka 38. člena Pravilnika se lahko TSZ razdeli na razrede primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil (v nadaljnjem besedilu: razredi). Enako kot s sklepom z dne, 26. 2. 2016 je tudi s tem sklepom TSZ za zniževanje holesterola razdeljena v štiri razrede.

Primerljivi odmerki

Primerljivi odmerki so določeni za enako terapevtsko indikacijo iz 2. člena tega sklepa. Posamezne učinkovine se med seboj razlikujejo po učinkovitosti znižanja holesterola LDL, zato so razredi oblikovani glede na njihovo primerljivo jakost.

Razredi zdravil za zniževanje holesterola in primerljivi odmerki so navedeni v 3. členu tega sklepa.

Najmanjši tržni delež

Najmanjši tržni delež je izračunan z enačbo, določeno v tretjem odstavku 38. člena Pravilnika, v kateri se upošteva število učinkovin, oziroma kombinacij učinkovin zdravila (n) na način: $100 \%/ (n+1)$. Tržni delež učinkovin zdravila, oziroma kombinacij učinkovin zdravila se izračuna iz podatkov Zavoda o izdanih zdravilih, izraženih v DDD, dostopnih v zadnjih 12 mesecih.

Najmanjši tržni delež učinkovin zdravil, oziroma njihovih kombinacij iz 2. člena tega sklepa tako znaša 7,14 odstotkov ($100 \%/ (13 \text{ učinkovin oziroma kombinacij učinkovin} + 1)$). Ta delež dosegajo učinkovine simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin.

Zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja

Na podlagi petega odstavka 38. člena Pravilnika se v primeru, če med zdravili v TSZ ali v posameznem razredu ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, določi kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja zdravilo z najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve NPV za TSZ oziroma NPV za razrede.

Med statini v posameznem razredu iz 3. člena tega sklepa ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, zato se na podlagi petega odstavka 38. člena Pravilnika kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja v posameznem razredu, določi tisto enokomponentno zdravilo izmed statinov, ki bo imelo ob vsakokratni določitvi NPV za razred iz 3. člena tega sklepa, najnižjo ceno primerljivega odmerka.

Učinkovina ezetimib se od statinov, ki so vključeni v to TSZ, razlikuje po mehanizmu delovanja in ima drugačno mesto v zdravljenju dislipidemij, zato se ne določi kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov. Dosedanje študije niso jasno, neposredno dokazale, da bi ob zniževanju holesterola tudi podaljšal preživetje, kar je najpomembnejši cilj zdravljenja z zdravili za zniževanje lipidov. Stroški za učinkovino ezetimib so visoki, ker je kljub padcu patentne zaščite bistveno dražji od statinov, zato se je kot najprimernejša rešitev izkazala njegova vključitev v terapevtsko skupino zdravil.

Dodana vrednost

Na podlagi šestega odstavka 38. člena Pravilnika se v primeru, če je v TSZ zdravilo, ki ima zaradi farmacevtske oblike v smislu načina uporabe ali kliničnih lastnosti v smislu učinkovitosti in varnosti prednost za zavarovano osebo, temu zdravilu določi dodana vrednost, izražena v odstotku cene primerljivega odmerka. V TSZ za zniževanje holesterola se dodana vrednost določi:

- zdravilom, ki vsebujejo učinkovino ezetimib, zaradi drugačnega mehanizma zniževanja holesterola LDL: 10 odstotkov,
- kombiniranim zdravilom.

Kombiniranemu zdravilu, ki je vključeno v TSZ, se določi dodana vrednost v skladu s sedmim odstavkom 38. člena Pravilnika. Dodana vrednost se določi na osnovi izračuna cen posameznih učinkovin, oziroma NPV, kadar so te določene, in sicer kot razlika med vsoto NPV posameznih učinkovin ter NPV kombiniranega zdravila brez dodane vrednosti, določenih na podlagi podatkov, veljavnih ob pripravi sklepa o TSZ po postopku za določanje NPV iz 39. do 43. člena Pravilnika. Izražena je v odstotku cene primerljivega odmerka. Če NPV kombiniranega zdravila brez dodane vrednosti presega vsoto NPV posameznih učinkovin, se dodana vrednost ne določi.

Izračun dodane vrednosti za kombinacije v skladu s sedmim odstavkom 38. člena Pravilnika temelji na podlagi podatkov o cenah zdravil z dne, 6. oktobra 2017:

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
simvastatin 10 mg	0,0498
ezetimib 10 mg	0,0548*
Vsota	0,1046
Kombinacija	
simvastatin 10 mg/ezetimib 10 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1046 : 0,1046) \times 100 - 100 = 1,00 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
simvastatin 20 mg	0,1062
ezetimib 10 mg	0,0548*
Vsota	0,1610
Kombinacija	
simvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg	0,1650

Dodana vrednost se ne določi, ker je izračunan NPV kombinacije večji, kot vsota izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin.

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
simvastatin 40 mg	0,1062
ezetimib 10 mg	0,0548*
Vsota	0,1610
Kombinacija	
simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg	0,1650

Dodana vrednost se ne določi, ker je izračunan NPV kombinacije večji, kot vsota izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin.

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 10 mg	0,1062
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,1832
Kombinacija	
atorvastatin 10 mg/amlodipin 5 mg	0,1062

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1832 : 0,1062) \times 100 - 100 = 72,50 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 10 mg	0,1062
amlodipin 10 mg	0,0790
Vsota	0,1852
Kombinacija	
atorvastatin 10 mg/amlodipin 10 mg	0,1062

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1852 : 0,1062) \times 100 - 100 = 74,39 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
simvastatin 20 mg	0,1062
fenofibrat 145 mg	0,2733**
Vsota	0,3795
Kombinacija	
simvastatin 20 mg/fenofibrat 145 mg	0,1062

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,3795 : 0,1062) \times 100 - 100 = 257,34 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
simvastatin 40 mg	0,1062
fenofibrat 145 mg	0,2733**
Vsota	0,3795
Kombinacija	
simvastatin 40 mg/fenofibrat 145 mg	0,1062

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,3795 : 0,1062) \times 100 - 100 = 257,34 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 10 mg	0,1046
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,1816
Kombinacija	
rosuvastatin 10 mg/amlodipin 5 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1816 : 0,1046) \times 100 - 100 = 73,61 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 15 mg	0,1046
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,1816
Kombinacija	
rosuvastatin 15 mg/amlodipin 5 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1816 : 0,1046) \times 100 - 100 = 73,61 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 20 mg	0,1650
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,2420
Kombinacija	
rosuvastatin 20 mg/amlodipin 5 mg	0,1650

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2420 : 0,1650) \times 100 - 100 = 46,67 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 20 mg	0,1650
amlodipin 10 mg	0,0790
Vsota	0,2440
Kombinacija	
rosuvastatin 20 mg/amlodipin 10 mg	0,1650

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2440 : 0,1650) \times 100 - 100 = 47,88 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 10 mg	0,1062
perindopril 5 mg	0,0864
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,2696
Kombinacija	
atorvastatin 10 mg/perindopril 5 mg /amlodipin 5 mg	0,1062

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2696 : 0,1062) \times 100 - 100 = 153,86 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 20 mg	0,1046
perindopril 5 mg	0,0864
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,2680
Kombinacija	
atorvastatin 20 mg/perindopril 5 mg /amlodipin 5 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2680 : 0,1046) \times 100 - 100 = 156,21 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 20 mg	0,1046
perindopril 10 mg	0,1136
amlodipin 5 mg	0,0770
Vsota	0,2952
Kombinacija	
atorvastatin 20 mg/perindopril 10 mg /amlodipin 5 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2952 : 0,1046) \times 100 - 100 = 182,22 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 20 mg	0,1046
perindopril 10 mg	0,1136
amlodipin 10 mg	0,0790
Vsota	0,2972
Kombinacija	
atorvastatin 20 mg/perindopril 10 mg /amlodipin 10 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2972 : 0,1046) \times 100 - 100 = 184,13 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
atorvastatin 40 mg	0,1046
perindopril 10 mg	0,1136
amlodipin 10 mg	0,0790
Vsota	0,2972
Kombinacija	
atorvastatin 20 mg/perindopril 10 mg /amlodipin 10 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2972 : 0,1046) \times 100 - 100 = 184,13 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 10 mg	0,1046
valsartan 80 mg	0,0818
Vsota	0,1864
Kombinacija	
rosuvastatin 10 mg/valsartan 80 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,1864 : 0,1046) \times 100 - 100 = 78,20 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 10 mg	0,1046
valsartan 160 mg	0,1068
Vsota	0,2114
Kombinacija	
rosuvastatin 10 mg/valsartan 160 mg	0,1046

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2114 : 0,1046) \times 100 - 100 = 102,10 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 20 mg	0,1650
valsartan 80 mg	0,0818
Vsota	0,2468
Kombinacija	
rosuvastatin 20 mg/valsartan 80 mg	0,1650

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2468 : 0,1650) \times 100 - 100 = 49,58 \%$$

Učinkovina	Izračunana NPV odmerka
rosuvastatin 20 mg	0,1650
valsartan 160 mg	0,1068
Vsota	0,2718
Kombinacija	
rosuvastatin 20 mg/valsartan 160 mg	0,1650

Dodana vrednost je v odstotkih izraženo razmerje med vsoto izračunanih NPV odmerkov posameznih učinkovin ter izračunanim NPV kombinacije, zmanjšano za 100 %:

$$(0,2718 : 0,1650) \times 100 - 100 = 64,73 \%$$

NPV odmerka brez dodane vrednosti	
amlodipin 5 mg	0,0770
amlodipin 10 mg	0,0790

NPV odmerka brez dodane vrednosti	
valsartan 80 mg	0,0818
valsartan 160 mg	0,1068

NPV odmerka brez dodane vrednosti	
perindopril 5 mg, običajni odmerki	0,0864
perindopril 10 mg, dvakratni odmerki	0,1136

*Izračunana cena odmerka za učinkovino ezetimib v jakosti 10 mg je povečana za 10% (0,0498 +10% = 0,0548).

**Izračunana cena odmerka za učinkovino fenofibrat v odmerku 145 mg je zaradi terapevtske enakovrednosti, enaka ceni odmerka za 250 mg učinkovino (Katalip 250 mg):

***Izračunana NPV odmerka za učinkovino perindopril 5 mg in perindopril 10 mg je iz TSZ zdravil zaviralcev angiotenzinske konvertaze, za katero so bili izračuni narejeni na podlagi podatkov o cenah zdravil z dne, 6. oktobra 2017.

Izračun za fenofibrat 145 mg iz 250 mg	Izračunana cena odmerka brez dodane vrednosti	
Katalip 250 mg (fenofibrat), 30 kapsul	0,2733	
fenofibrat 145 mg	0,2733	8,2 : 30 = 0,2733

V Tabeli 3 so prikazana vsa zdravila z lastniškimi imeni v razredih in primerljivimi odmerki na dan 6. 10. 2017.

Tabela 3: TSZ za zniževanje holesterola po razredih in primerljivi odmerki na dan 6. 10. 2017. Referenčna zdravila so označena krepko.

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerek	Število primerljivih odmerkov
VASILIP 10 mg film.obl.tbl. 84x	simvastatin	1	1 tableta	84
SINVACOR 10 mg film.obl.tbl. 30x	simvastatin	1	1 tableta	30
VASILIP 10 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	1	1 tableta	28
Holetar 20 mg tbl. 20x	lovastatin	1	1 tableta	20
Pravastatin Teva 20 mg tbl. 30x	pravastatin	1	1 tableta	30
EZETROL 10 mg tbl. 30x	ezetimib	1	1 tableta	30
EZETROL 10 mg tbl. 100x	ezetimib	1	1 tableta	100
Ezoleta 10 mg tbl. 30x (3x10)	ezetimib	1	1 tableta	30
Ezoleta 10 mg tbl. 30x (2x15)	ezetimib	1	1 tableta	30
SINVACOR FORTE 40 mg film.obl.tbl. 98x	simvastatin	2	1 tableta	98
SINVACOR 20 mg film.obl.tbl. 98x	simvastatin	2	1 tableta	98
SINVACOR 20 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
VASILIP 20 mg film.obl.tbl. 84x	simvastatin	2	1 tableta	84
VASILIP 40 mg film.obl.tbl. 84x	simvastatin	2	1 tableta	84
VASILIP 40 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
SINVACOR FORTE 40 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
Simvastatin Lek 20 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
Simvastatin Lek 40 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
VASILIP 20 mg film.obl.tbl. 28x	simvastatin	2	1 tableta	28
Pravastatin Teva 40 mg tbl. 30x	pravastatin	2	1 tableta	30
LESCOL XL 80 mg tbl. s podaljš. sprošč. 28x	fluvastatin	2	1 tableta	28
Sortis 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Tulip 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Atoris 10 mg film.obl.tbl. 90x	atorvastatin	2	1 tableta	90
Torvalipin 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Atoris 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Bisatum 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Atorvastatin STADA 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
STAVRA 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Atorvastatin Stada Arzneimittel 10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	2	1 tableta	30
Crestor 5 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	2	1 tableta	28
Coupet 5 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	2	1 tableta	28
Rosuvastatin Teva 5 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	2	1 tableta	28
Sorvasta 5 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	2	1 tableta	28
Sorvasta 5 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	2	1 tableta	84
Rosuvastatin Actavis 5 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin	2	1 tableta	30
Rustavo 5 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	2	1 tableta	28
Cholib 145 mg/20 mg film.obl.tbl. 30x	simvastatin in fenofibrat	2	1 tableta	30
Cholib 145 mg/40 mg film.obl.tbl. 30x	simvastatin in fenofibrat	2	1 tableta	30
Statriam 10 mg/5 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin, perindopril in amlodipin	2	1 tableta	30
CADUET 5 mg/10 mg film.obl.tbl. 30x	amlodipin in atorvastatin	2	1 tableta	30
CADUET 10 mg/10 mg film.obl.tbl. 30x	amlodipin in atorvastatin	2	1 tableta	30
Sortis 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Tulip 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Sortis 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Atoris 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerki	Število primerljivih odmerkov
Atoris 40 mg film.obl.tbl. 90x	atorvastatin	3	1 tableta	90
Atoris 20 mg film.obl.tbl. 90x	atorvastatin	3	1 tableta	90
Tulip 20 mg film.obl.tbl. 90x	atorvastatin	3	1 tableta	90
Torvalipin 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Torvalipin 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Tulip 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Tulip 40 mg film.obl.tbl. 90x	atorvastatin	3	1 tableta	90
Atoris 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Bisatum 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Bisatum 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Atorvastatin STADA 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Atorvastatin STADA 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
STAVRA 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
STAVRA 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Atorvastatin Stada Arzneimittel 20 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Atorvastatin Stada Arzneimittel 40 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	3	1 tableta	30
Crestor 10 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
Coupet 10 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
Rosuvastatin Teva 10 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
Sorvasta 10 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	3	1 tableta	84
Sorvasta 10 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
Sorvasta 15 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
Sorvasta 15 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	3	1 tableta	84
Rosuvastatin Actavis 10 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin	3	1 tableta	30
Rustavo 10 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	3	1 tableta	28
INEGY 10 mg/10 mg tablete 30x	ezetimib in simvastatin	3	1 tableta	30
Statriam 20 mg/5 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin, perindopril in amlodipin	3	1 tableta	30
Statriam 20 mg/10 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin, perindopril in amlodipin	3	1 tableta	30
Statriam 20 mg/10 mg/10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin, perindopril in amlodipin	3	1 tableta	30
Statriam 40 mg/10 mg/10 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin, perindopril in amlodipin	3	1 tableta	30
Rosmela 10 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in amlodipin	3	1 tableta	30
Rosmela 15 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in amlodipin	3	1 tableta	30
Ravalsyo 10 mg/80 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in valsartan	3	1 tableta	30
Ravalsyo 10 mg/160 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in valsartan	3	1 tableta	30
Tulip 80 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	4	1 tableta	30
Sortis 80 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	4	1 tableta	30
Bisatum 80 mg film.obl.tbl. 30x	atorvastatin	4	1 tableta	30
Crestor 20 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Crestor 40 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Coupet 20 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Coupet 40 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Rosuvastatin Teva 20 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Rosuvastatin Teva 40 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Sorvasta 20 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Sorvasta 20 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	4	1 tableta	84
Sorvasta 40 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Sorvasta 40 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	4	1 tableta	84
Sorvasta 30 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerki	Število primerljivih odmerkov
Sorvasta 30 mg film.obl.tbl. 84x	rosuvastatin	4	1 tableta	84
Rosuvastatin Actavis 20 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin	4	1 tableta	30
Rosuvastatin Actavis 40 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin	4	1 tableta	30
Rustavo 20 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
Rustavo 40 mg film.obl.tbl. 28x	rosuvastatin	4	1 tableta	28
INEGY 10 mg/20 mg tablete 30x	ezetimib in simvastatin	4	1 tableta	30
INEGY 10 mg/40 mg tbl. 30x	ezetimib in simvastatin	4	1 tableta	30
Rosmela 20 mg/5 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in amlodipin	4	1 tableta	30
Rosmela 20 mg/10 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in amlodipin	4	1 tableta	30
Ravalsyo 20 mg/80 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in valsartan	4	1 tableta	30
Ravalsyo 20 mg/160 mg film.obl.tbl. 30x	rosuvastatin in valsartan	4	1 tableta	30

Farmakoekonomski vidik

Statini so med najširše predpisanimi zdravili. Njihova poraba znaša 19 % porabe zdravil za srčno žilne bolezni (ATC skupina C). V zadnjem desetletju se je njihova poraba povečala za trikrat, izdatki zanje pa so se zmanjšali za 12 %, kar je predvsem posledica padca patentne zaščite in konkurenčnosti na trgu. Atorvastatin in rosuvastatin sta najpogosteje predpisovana, vse pogosteje pa se predpisujejo tudi njune kombinacije. Na pozitivno (P70%) listo so razvrščeni: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin in ezetimib. Na vmesno listo pa so razvrščene kombinacije: atorvastatin in amlodipin, simvastatin in fenofibrat ter simvastatin in ezetimib. Glede na visoko porabo teh zdravil je farmakoekonomski vidik zelo pomemben, saj predstavljajo veliko finančno breme.

Etični vidik se pri obravnavi te skupine zdravil ne upošteva, saj gre za eno najpogostejših bolezni.

Podatki in ocene iz referenčnih virov:

Pri določitvi TSZ so bili kot referenčni viri uporabljeni:

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769-1818.
2. Kos M, Obradovič M, Kristl J. Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL, Farm vestn 2007; 58: 155-165.
3. Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Ades AE, Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials, European Journal of Preventive Cardiology 2013; 20: 658;
4. Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medicinal products, EMA/CHMP/580013/2012;
5. Davidson MH, Jones PH. Retrospective Comparison of the Effectiveness of a Fenofibrate 145 mg Formulation Compared with the Standard 160 mg Tablet. Clin Drug Invest 2008; 28 (10): 615-623.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397.

Mnenje Komisije za razvrščanje zdravil na listo:

V skladu z drugim odstavkom 1. člena Pravilnika Zavod določa TSZ na podlagi strokovnega mnenja komisije za razvrščanje zdravil na listo zdravil iz 32. člena Pravilnika (v nadaljnjem besedilu: komisija).

TSZ za zniževanje holesterola je komisija obravnavala na seji 6/2017 dne, 21. 9. 2017, ko je sprejela strokovno mnenje, da se TSZ dopolni, kot izhaja iz tega sklepa in predloži Upravnemu odboru Zavoda v sprejem.