



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 19. seji, dne 19. 2. 2015, sprejel

SKLEP O DOLOČITVI TERAPEVTSKE SKUPINE ZDRAVIL ZA ZNIŽEVANJE HOLESTEROLA

1. člen

Ta sklep določa terapevtsko skupino zdravil za zniževanje holesterola, v katero so uvrščeni vsi statini, kombinacije z njimi in ezetimib.

2. člen

Terapevtska skupina zdravil za zniževanje holesterola vključuje zdravila v peroralni obliki 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 ter
10. kombinacijo atorvastatina in amlodipina,

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:

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 |

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 |

Razred 4:

- znižanje holesterola LDL nad 50 %

| ATC | UČINKOVINA | JAKOST | PRIMERLJIVI ODMEREK |
|---------|-------------------------|-------------|---------------------|
| C10AA05 | atorvastatin | 80 mg | 1 tableta |
| C10AA05 | rosuvastatin | 20 mg | 1 tableta |
| C10AA05 | rosuvastatin | 30 mg | 1 tableta |
| C10AA05 | 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 |

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:

| Kombinacija učinkovin | Dodana vrednost v odstotkih |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| atorvastatin 10 mg in amlodipin 5 mg | 72,38 |
| atorvastatin 10 mg in amlodipin 10 mg | 54,34 |
| simvastatin 20 in fenofibrat 145 | 224,02 |
| simvastatin 40 in fenofibrat 145 | 224,02 |

6. člen

Z dnem uveljavitve tega sklepa preneha veljati Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, številka 9001-15/2013-DI/8 z dne 14. novembra 2013.

7. člen

Ta sklep se objavi na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije naslednji dan po njegovem sprejemu in začne veljati 27. februarja 2015.

Številka: 9001-7/2015-DI/12

Ljubljana, 19. 2. 2015

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 spreminjanje ravni serumskih lipidov, številka 9001-15/2013-DI/8 z dne 14. novembra 2013, ki je objavljen na spletni strani Zavoda in je začel veljati 20. novembra 2013 (v nadaljnjem besedilu: sklep z dne 14. 11. 2013).

S tem sklepom se TSZ, določena s sklepom z dne 14. 11. 2013, dopolnjuje s kombinacijo učinkovin simvastatin in fenofibrat.

Dopolnitev TSZ je posledica razvrstitve nove kombinacije učinkovin na listo.

S tem sklepom se TSZ, določena s sklepom z dne 14. 11. 2013, iz terapevtske skupine zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov preimenuje v terapevtsko skupino zdravil za zniževanje holesterola, zaradi natančnejšega poimenovanja.

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. ZZZS 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.

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

Izbira ustreznega zdravila je odvisna od mnogih dejavnikov, med njimi učinkovitosti statina, sledenja smernicam, vpliva farmacevtske industrije, ekonomskega in administrativnega vidika ter od značilnosti zdravnik in bolnika. Poraba zdravil za zniževanje holesterola stalno narašča. V letu 2014 je prejelo vsaj en recept za zdravila za zniževanje holesterola 227.643 zavarovancev.

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 (V10) zdravil.

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 TSZ, ker je v Evropskih smernicah za zdravljenje dislipidemij vključen kot zdravilo za zdravljenje hiperholesterolemije.

TSZ za zniževanje holesterola je heterogena skupina zdravil zaradi različnih zdravilnih učinkovin (skupina statinov, ezetimib) in njihovih kombinacij ter kombinacij z antihipertenzivi (amlodipin) in fibrati (fenofibrat). Pri določanju TSZ so upoštevana vsa razvrščena zdravila. Enotna obravnava je možna za indikacijo zniževanja holesterola LDL.

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.

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 14. 11. 2013 je tudi s tem sklepom TSZ za zniževanje holesterola razdeljena v štiri razrede.

Primerljivi odmerki so določeni za enako terapevtsko indikacijo zniževanja holesterola LDL 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.

Najmanjši tržni delež učinkovin zdravil oziroma njihovih kombinacij iz 2. člena tega sklepa znaša 9,09 odstotkov (Tabela 1) v skladu z enačbo iz tretjega odstavka 38. člena Pravilnika ($100\% / (10 \text{ učinkovin} + 1)$). Ta delež dosegajo učinkovine simvastatin, atorvastatin in rosuvastatin.

Tabela 1 Zdravila za zniževanje holesterola, izdatki zanje, poraba v definiranih dnevni odmerkih (DDD) in delež DDD v obdobju od januarja 2014 do decembra 2014:

| ATC | NELASTNIŠKO IME | Celotna vrednost | Vrednost OZZ | Število DDD | Delež DDD v % |
|----------------|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------|
| C10AA01 | simvastatin | 1.825.423 | 1.229.424 | 8.795.495 | 10,70% |
| C10AA02 | lovastatin | 23.691 | 8.665 | 56.196 | 0,07% |
| C10AA03 | pravastatin | 243.623 | 149.167 | 1.671.280 | 2,03% |
| C10AA04 | fluvastatin | 523.116 | 303.181 | 3.416.075 | 4,15% |
| C10AA05 | atorvastatin | 4.289.625 | 2.976.003 | 27.708.495 | 33,70% |
| C10AA07 | rosuvastatin | 6.017.038 | 3.940.960 | 39.322.877 | 47,83% |
| C10AX09 | ezetimib | 456.327 | 132.893 | 787.080 | 0,96% |
| C10BA02 | simvastatin in ezetimib | 241.630 | 14.449 | 232.080 | 0,28% |
| C10BA04 | simvastatin in fenofibrat | 39.621 | 4.041 | 85.170 | 0,10% |
| C10BX03 | atorvastatin in amlodipin | 52.228 | 3.912 | 145.800 | 0,18% |
| | Skupaj | 13.712.321 | 8.762.694 | 82.220.547 | 100,00% |

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. 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

Kombiniranemu zdravilu, ki je vključeno v TSZ, se določi dodana vrednost v skladu s sedmim odstavkom 38. člena Pravilnika. Dodana vrednost se določi 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.

V TSZ za zniževanje holesterola se določi dodana vrednost zdravilom, ki vsebujejo kombinacijo učinkovin:

1. atorvastatina z amlodipinom;
2. simvastatina s fenofibratom.

Dodana vrednost za kombinacije simvastatin/fenofibrat in atorvastatin/amlodipin je bila določena kot razlika med vsoto NPV odmerkov posameznih učinkovin ter NPV odmerka kombiniranega zdravila brez dodane vrednosti. Izračun dodane vrednosti v skladu s sedmim odstavkom 38. člena Pravilnika temelji na podlagi podatkov o cenah zdravil z dne 28. januarja 2015.

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|-----------------------------|--|
| atorvastatin 10 | 0,1220 |
| amlodipin 5 | 0,0883 |
| Vsota | 0,2103 |
| Kombinacija | |
| atorvastatin 10/amlodipin 5 | 0,1220 |

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

$$(0,2103 : 0,1220) \times 100 - 100 = 72,38 \%$$

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|------------------------------|--|
| atorvastatin 10 | 0,1220 |
| amlodipin 10 | 0,0663 |
| Vsota | 0,1883 |
| Kombinacija | |
| atorvastatin 10/amlodipin 10 | 0,1220 |

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

$$(0,1883 : 0,1220) \times 100 - 100 = 54,34 \%$$

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|-------------------------------|--|
| simvastatin 20 | 0,1220 |
| fenofibrat 145 | 0,2733* |
| Vsota | 0,3953 |
| Kombinacija | |
| simvastatin 20/fenofibrat 145 | 0,1220 |

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

$$(0,3953 : 0,1220) \times 100 - 100 = 224,02 \%$$

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|-------------------------------|--|
| simvastatin 40 | 0,1220 |
| fenofibrat 145 | 0,2733* |
| Vsota | 0,3953 |
| Kombinacija | |
| simvastatin 40/fenofibrat 145 | 0,1220 |

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

$$(0,3953 : 0,1220) \times 100 - 100 = 224,02 \%$$

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

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

Dodana vrednost za kombinacije simvastatin 10, 20, in 40 mg ter ezetimiba 10 mg ni bila določena, ker NPV odmerka kombiniranega zdravila brez dodane vrednosti presega vsoto NPV odmerkov posameznih učinkovin.

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|----------------------------|--|
| simvastatin 10 | 0,0493 |
| ezetimib 10 | 0,0493 |
| Vsota | 0,0986 |
| Kombinacija | |
| simvastatin 10/ezetimib 10 | 0,1232 |

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

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|----------------------------|--|
| simvastatin 20 | 0,1220 |
| ezetimib 10 | 0,0493 |
| Vsota | 0,1713 |
| Kombinacija | |
| simvastatin 20/ezetimib 10 | 0,2387 |

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

| Učinkovina | Izračunana NPV odmerka brez dodane vrednosti |
|----------------------------|--|
| simvastatin 40 | 0,1220 |
| ezetimib 10 | 0,0493 |
| Vsota | 0,1713 |
| Kombinacija | |
| simvastatin 40/ezetimib 10 | 0,2387 |

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

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 zmanjšanju vrednosti holesterola LDL. Farm vestn 2007; 58: 155-165.
3. Naci H, Brugts 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.

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). Komisija je strokovno in neodvisno telo, ki ga sestavljajo strokovnjaki s področja medicine in farmacije, z znanji s področja klinične farmakologije ter drugi strokovnjaki s sistemskimi znanji s področja zdravil in katere člane imenuje upravni odbor Zavoda.

TSZ za zniževanje holesterola je komisija obravnavala na seji 9/2014 dne 20. 11. 2014, ko je sprejela strokovno mnenje, da se TSZ dopolni, kot izhaja iz tega sklepa.