

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARKO BALAS

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARKO BALAS

**OVREDNOTENJE MODELOV NAJVIŠJIH PRIZNANIH  
VREDNOSTI ZA TERAPEVTSKE SKUPINE ZDRAVIL NA  
PRIMERU ZDRAVIL ZA ZMANJŠEVANJE RAVNI  
SERUMSKIH LIPIDOV**

**EVALUATION OF THE HIGHEST RECOGNIZED VALUE  
MODELS FOR A THERAPEUTIC GROUP OF MEDICINES  
ON THE EXAMPLE OF LIPID-LOWERING DRUGS**

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljal na Katedri za socialno farmacijo Fakultete za farmacijo v Ljubljani pod mentorstvomizr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se svojemu mentorjuizr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za strokovne nasvete pri izdelavi diplomske naloge. Hvala tudi asistentki Niki Marđetko, mag. farm. za pomoč in nasvete.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvomizr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

# VSEBINA

1 UVOD.....	1
1.1 Upravljanje z javnimi financami za zdravila.....	1
1.1.1 Poraba in izdatki v Sloveniji .....	2
1.1.2 Sistemi z najvišjo priznano vrednostjo (NPV).....	4
1.2 Oblikovanje cen zdravil v Sloveniji .....	6
1.2.1 Določanje cene zdravila preko primerjalnih (referenčnih) držav .....	6
1.2.2 Struktura cene zdravila v Sloveniji .....	7
1.2.3 Liste zdravil v Sloveniji .....	8
1.2.4 Zakonska osnova za postavitev TSZ v Sloveniji .....	9
1.3 Uvedba TSZ v Sloveniji .....	9
1.4 Raznolikost sistemov NPV v Evropi.....	10
1.4.1 Metode določanja NPV .....	10
1.4.2 Pristopi za oblikovanje terapevtskih skupin v okviru NPV .....	11
1.5 Primeri izkušenj uvedbe sistema terapevtskih skupin zdravil.....	12
1.5.1 Primer Hrvaške.....	13
1.5.2 Primer Madžarske .....	13
1.5.3 Primer Nemčije .....	14
1.6 Zdravilne učinkovine, vključene v TSZ za zmanjševanje ravni serumskih lipidov ..	15
1.6.1 Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini) .....	15
1.6.2 Ezetimib .....	15
1.6.3 Kombinacija ezetimib in simvastatin .....	16
1.6.4 Kombinacija amlodipin in atorvastatin .....	16
2 NAMEN .....	17

3 METODE	18
3.1 Oblikovanje predlogov modelov za določanje NPV	18
3.1.1 Pridobivanje podatkov	18
3.1.2 Definicija skupine	18
3.1.3 Sistematika določanja najvišje priznane vrednosti NPV	19
3.1.4 Vključitveni kriteriji za zdravilo, da lahko postane referenca	19
3.1.5 Osnovne informacije za posamezne modele	20
3.2 Modeli	21
3.2.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD	21
3.2.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena, zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila	22
3.2.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD)	24
3.2.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize	25
3.2.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola	27
3.2.6 Nemški model	29
4 REZULTATI	31
4.1 Informacije o izračunani porabi zdravil v letu 2012	31
4.2 Rezultati modelov	32
4.2.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD	32
4.2.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila, opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila	33

4.2.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD) .....	35
4.2.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize .....	37
4.2.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola .....	40
5 RAZPRAVA.....	42
5.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD .....	44
5.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila, opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila .....	45
5.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD) .....	47
5.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize.....	47
5.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola .....	48
5.6 Primerjava modelov.....	49
5.7 Primerjava postavljenih modelov TSZ z veljavnim slovenskim modelom TSZ.....	50
5.8 Nemški model.....	50
6 SKLEP.....	51
7 LITERATURA .....	53

## POVZETEK

Terapevtske skupine zdravil (TSZ) so najnovejši sistem, namenjen zmanjšanju izdatkov za zdravila v slovenskem zdravstvu, ki obenem predstavlja nadgradnjo sistema medsebojno zamenljivih zdravil (MZZ). Oba TSZ in MZZ sta sistema najvišjih priznanih vrednosti. S postavitvijo hipotetičnih modelov TSZ je bil namen diplomske naloge oceniti možnosti združevanja zdravil v TSZ na primeru skupine zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov. Želeli smo postaviti različne modele TSZ in jih primerjati med seboj z ekonomskega vidika ter obenem ovrednotiti tudi strokovni vidik uvedbe TSZ. Postavili smo pet različnih modelov, kateri so nam služili kot osnova za izračun hipotetičnih prihrankov ter s tem ekonomsko vrednotenje. Modeli so se med seboj razlikovali glede na izbran kriterij za postavitev najvišjih priznanih vrednosti - Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na definiran dnevni odmerek (DDD), Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila, Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD), Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize ter Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola. S strokovnega vidika smo TZS ovrednotili na podlagi pridobljenih podatkov o izkušnjah drugih evropskih držav, ki so ta sistem že uvedle, t.j. Madžarska, Hrvaška in Nemčija. Rezultati vseh petih modelov so napovedali visoka znižanja izdatkov. Hipotetični prihranki so se gibali med 26 % in 55 %. Model 1 je izredno enostaven, prednost daje najcenejšemu zdravilu na trgu in s tem sili proizvajalce med seboj k večji konkurenčnosti ter nižanju cen zdravil na splošno. Največja slabost modela je strokovni vidik, ker model predvideva samo eno referenco. Model 2 za razliko od modela 1 omogoča titracijo z enako učinkovino. Problem modela 2 predstavlja prilagajanje cene oz. določanje cene na novo vključenega zdravila v terapevtsko skupino. Model 3 je najenostavnejša oblika modela, ki upošteva tudi jakost zdravila. V vsaki kategoriji je referenčno zdravilo, kar je strokovno gledano zelo dobra varovalka, saj preprečuje predpisovanje višjih odmerkov z namenom nižjih doplačil. Model 4 vključuje podatek o učinkovitosti zdravila, tj. podatke meta-analiz za zniževanje

LDL-holesterola v %, ter na ta način omogoča možnost izbire najučinkovitejšega zdravila za referenco. Model 5 zdravil ne deli v razrede znižanja LDL holesterola in je zaradi tega posebnost, ker upošteva znižanje LDL v % za vsako zdravilo. Tako se omogoči titracija z isto učinkovino, razen v primeru, ko lastniško ime pokriva samo del možnih jakosti (redki primer).

Iz opisanih izkušenj evropskih držav smo ugotovili, da največjo strokovno problematiko modelov TSZ predstavlja prirejanje predpisovanja zdravil z namenom nižjih doplačil, zlasti prirejanje odmerkov. V diplomski nalogi smo uspešno rešili ta problem s postavljenima modeloma M3 in M4.



# ABSTRACT

Therapeutic reference pricing (TRP) is one of the approaches to medicine expenditure reduction used both in Slovenia and abroad. TRP is also an upgrade of the generic reference pricing (GRP) system. Both systems represent a reimbursement policy that sets a maximum allowable cost covered by public health care funds for a class of medicines. The objective of our study was to assess the possibility to develop a TRP class of medicines on the basis of lipid-modifying agents. Our aim was to construct different models for TRP classes and compare them according to their economic and professional aspects. We constructed five different models as a basis for the calculation of hypothetical medicine costs and savings as well as economic evaluation. The models differed depending on the criteria for selecting the reference medicine within a therapeutic class. Model 1 (M1) - Lowest price of presentation with respect to DDD (defined daily dose) for the medicine, Model 2 (M2) - Lowest price of the medicine trade name, calculated from the weighted average (weight - number of DDD) of the individual medicine presentations, Model 3 (M3) - Lowest price of the medicine by DDD in the selected category, defined regarding to DDD (dose < DDD, = DDD dose, dose > DDD), Model 4 (M4) - Lowest medicine presentations price in the category of comparable medicine, which are defined on the basis of meta-analysis, and Model 5 (M5) - Lowest drug price by the medicine trade name that represents the weighted (weight - number of DDD) average price of individual medicine, calculated on 1 % reduction in LDL cholesterol. From the professional aspect, we evaluated the results of the defined models and TRP classes on the basis of the data obtained from European countries that have already introduced the TRP system, i.e. Hungary, Croatia and Germany. All of the five models predicted a high expenditure reduction. Hypothetical savings ranged between 26 % and 55 %. Model 1 is very basic, which is why it favours the cheapest medicine within the therapeutic class on the market and thereby forces the pharmaceutical industry into greater competitiveness and a reduction in medicine prices. The greatest weakness of Model 1 is that it provides a single reference product. On the other hand, Model 2 enables medicine titration with the same medicine presentation, while the reference represents the trade name of the medicine including all presentations. The main disadvantage of Model 2 is the price adjustment of new drugs involved in the TRP system because the price is calculated from market share data of the drug for the previous year. Model 3 is the simplest as it takes into account the

strength of the medicine. Each category involves a reference drug product which, from a professional perspective, is very useful as it prevents prescribing higher doses in order to lower additional payments. Model 4 includes data on the efficacy of the drug from meta-analyses for lowering LDL cholesterol in %, which offers the possibility to choose the most effective drug for the reference. Model 5 does not divide drugs into classes of reduction of LDL cholesterol, but it considers the reduction of LDL in % for each drug. Model 5 provides titration with the same active ingredient, except in rare cases where the brand name covers only a part of the possible drug strengths.

We can conclude that the greatest problem of TRP models is the manipulation of prescription medications in order to lower additional payments, especially the manipulation of doses. This problem was successfully solved in our research with hypothetical models M3 and M4.

## SEZNAM OKRAJŠAV

TSZ	Terapevtske skupine zdravil
MZZ	Medsebojno zamenljiva zdravila
NPV	Najvišja priznana vrednost
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
DDD	Definiran dnevni odmerek (Daily Defined Dose)
PDD	Predpisan dnevni odmerek (Prescribed Daily Dose)
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
OZZ	Obvezno zdravstveno zavarovanje
CVR	Celotna vrednost receptov
RP	Referenčno postavljanje cene (Reference Pricing)
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
ZZdr-1	Zakon o zdravilih
DDV	Davek na dodano vrednost
PEC	Proizvajalčev element cene
ES	Evropski svet
NPC111	Oznaka gena povezanega z absorpcijo holesterola (Niemann-Pick Type C1 like gene 1)
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)
FDA	Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food And Drug Administration)

# 1 UVOD

## 1.1 Upravljanje z javnimi financami za zdravila

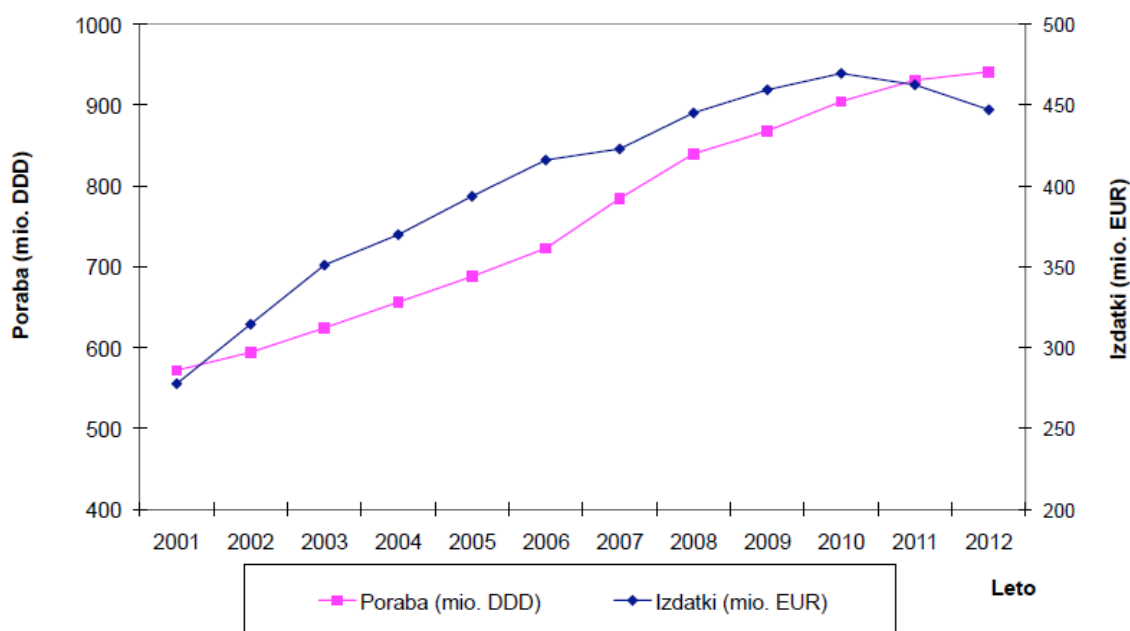
Farmacevtska industrija je zelo natančno regulirana z namenom zagotavljanja zdravil visoke kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Številne raziskave in razvoj učinkovin v predkliničnih in kliničnih fazah ter patentne zaščite predstavljajo glavnino stroškov originatorjev. Posledično te regulatorne zahteve povečajo cene zdravil. Po preteku patentnih zaščit vstopijo na trg generiki, kateri predstavljajo cenejše, vendar ne slabše, alternative originatorjem. Izbira zdravil mora biti zato v javnozdravstvenih sistemih utemeljena, kadar sta na trgu dostopna originator in generik. V Evropski uniji je okoli 75 % stroškov za zdravstvo ter 66 % stroškov za zdravila kritih iz javnih blagajn (1). Zaradi tako velikega deleža javnih sredstev je racionalizacija zdravstva in s tem tudi uravnavanje izdatkov za zdravila postalo zelo pomembno področje, s katerim se morajo spopadati zdravstveni sistemi. Ti iščejo rešitve za uravnavanje oz. zniževanje naraščajočih izdatkov, obenem pa se trudijo ohraniti dostopnost čim več zdravil na trgu. S področjem postavljanja cen zdravil in zniževanja stroškov se spopadajo tudi dobro razvite in bogate države. Na področje zdravil aplicirajo različne ukrepe za omejevanje cen zdravil, posredno preko zaloge in neposredno preko povpraševanja po zdravilih. Preko obeh neposredno in posredno ciljajo na vrednost in obseg trga (2). Večina držav EU rešuje problem višjih izdatkov za zdravila z uporabo referenčnih sistemov za določanje cen zdravil. Na nacionalni ravni se uporablja sistem – interni referenčni sistem (IRP), ki se nanaša samo na zdravila s preteklo patentno zaščito. Obenem pa poznamo tudi določanje cen preko primerjalnih držav, kjer se za izračun cene zdravil uporabijo cene zdravil v drugih, t. i. referenčnih državah – eksterni referenčni sistem (ERP). Slednji se nanaša na zdravila s pretečenim patentom in zdravila, katerih zaščita je še veljavna (3). V Sloveniji se na osnovi sistema ERP preko primerjalnih držav določi najvišja dovoljena cena zdravila (NDC) (4). Za sistem IRP je v Sloveniji značilno, da javni plačnik (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS)) sestavi skupine ter znotraj skupin določi referenčno zdravilo oziroma najvišjo priznano vrednost, ki se nanaša na vsa zdravila znotraj skupine ter predstavlja osnovo za javno financiranje zdravil (5). Osnova sistemov najvišjih priznanih vrednosti je združevanje zdravil v skupine na podlagi kemične (identična zdravila z enako učinkovino),

farmakološke (zdravila imajo različne učinkovine, vendar so farmakološko sorodne) in terapevtske (zdravila so uporabljena za enako indikacijo) ekvivalence (6).

Eno izmed možnosti za uravnavanje izdatkov za zdravila predstavljajo terapevtske skupine zdravil (TSZ). Zanje je značilno, da posamezna terapevtska skupina združuje zdravila z različnimi učinkovinami, vendar enako terapevtsko indikacijo. TSZ so v evropskem prostoru že dolgo poznana rešitev za omejevanje rasti izdatkov za zdravila. Nemčija je bila ena izmed prvih držav, ki je tak sistem uvedla. Na področje zdravil za zniževanje serumskih lipidov so jih marsikatero države bolj ali manj uspešno prenesle že leta pred nami; npr. Madžarska je sistem uvedla leta 2003, Nemčija pa leta 2005 (7).

### 1.1.1 Poraba in izdatki v Sloveniji

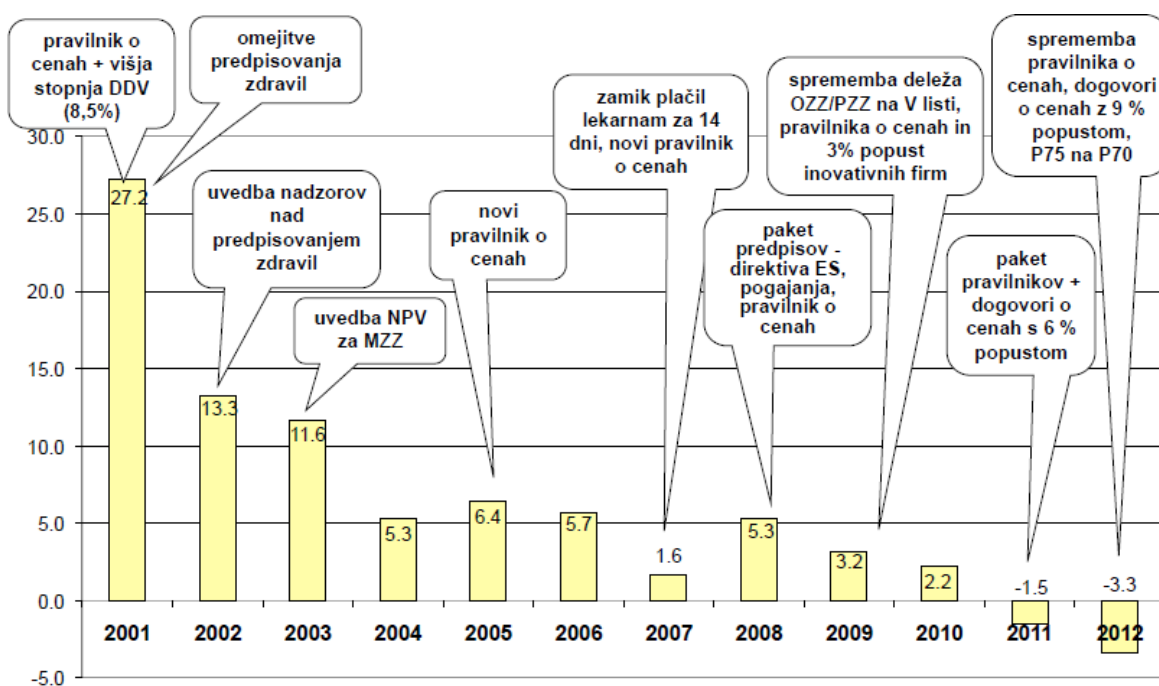
Trend porabe zdravil v Sloveniji (graf 1) vseskozi narašča, npr. naraščanje porabe zdravil na recept v obdobju 2001–2008 je bilo v povprečju 5,7 % letno. Od leta 2001–2009 se je število oseb, ki so prejele vsaj en zeleni recept, zvišalo za 5,1 % letno. Poraba zdravil na osebo pa se je v obdobju 2001–2008 povečala za 45,2 %.



Graf 1 – Prikaz porabe (roza) izražen v številu dnevni definiranih odmerkov (milijonih DDD) in izdatkov (modra) za zdravila (v milijonih EUR) v letih 2001 do 2012 (8)

Podatki na grafu 1 kažejo, da se poraba zdravil povečuje predvsem na račun večjega predpisovanja tistim, ki že prejemajo zdravila na recept. Slednje se nanaša zlasti na starostnike, saj ti prejemajo vse več zdravil - polifarmakoterapija. Izdatki obveznega zdravstvenega zavarovanja za zdravila so se v letu 2009, glede na leto 2008, zvišali za 3,2 % oziroma za 7 milijonov evrov (9).

Rast porabe zdravil je bila v letu 2009 s 3,2 % najmanjša v zadnjih osmih letih (9). Podatki za leto 2012 kažejo, da se je poraba zdravil na recept, izražena v definiranih dnevni odmerkih, povečala za 1,4 %, kar je bila najnižja rast v zadnjem desetletju. Brez ustreznih sistemskih ukrepov za obvladovanje javnih izdatkov, kot je bila uvedba sistema medsebojno zamenljivih zdravil (MZZ), temu ne bi bilo tako (10). Učinek sprememb na porabo sredstev za zdravila in ukrepi od leta 2001 do 2012 so predstavljeni v grafu 2.



Graf 2 – Prikaz ukrepov za omejitve izdatkov med leti 2001 in 2012 ter nominalne rasti izdatkov za zdravila na recept (8)

### 1.1.2 Sistemi z najvišjo priznano vrednostjo (NPV)

Značilnost trga z zdravili je neelastično prilagajanje cen glede na povpraševanje, predvsem zaradi dveh razlogov: obsežen spekter zdravstvenega zavarovanja in patentni sistem, ki ščiti nove kemijske entitete pred kopiranjem znotraj določenega časovnega obdobja. Ta kombinacija dejavnikov je vodila javnozdravstvene sisteme v iskanje rešitev, kako omejevati oziroma zaježiti naraščajoče stroške (11). Sistem najvišjih priznanih vrednosti je poznan v Nemčiji že od leta 1989, od koder se je postopoma širil po evropskem prostoru. Glavni razlog za uvedbo takšnih sistemov je predstavljala potreba po uravnavanju in znižanju vedno večjih izdatkov za zdravila (12).

Na splošno se v sistemu, ki določa NPV, definirajo take skupine, ki združujejo zamenljiva zdravila (13). Znotraj skupine zamenljivih zdravil pa se določi referenčno zdravilo oziroma referenčna cena, ki jo krije javni plačnik (14). Ta je v primeru Slovenije ZZZS.

Tuja literatura uporablja izraz »reference pricing« kot splošen izraz, ki se uporablja za določanje referenčnih cen zdravil. Tudi tuji viri navajajo neprimernost uporabe izraza RP »reference pricing«, saj RP ni točen izraz za področje, ki ga opredeljuje. Namreč reference pricing RP ni sistem določanja cene zdravil, ampak nekak mehanizem za določitev meje izdatkov za zdravila (12). Lahko bi govorili o »plačilni enotnosti« oz. »načelu fiksnih zneskov«, tujka, ki jo uporabljajo nekateri avtorji pa je »fixedreimbursement« (15, 16). V Sloveniji se v primeru TSZ uporablja izraz najvišja priznana vrednost (NPV), ki dobro pojasni način financiranja zdravil v okviru TSZ.

Osnovna ideja vseh sistemov NPV je dokaj enostavna, namreč znotraj skupin zdravil ali podskupin zdravil se določi najvišja priznana vrednost zdravila, ki predstavlja cenovni standard in se financira iz obveznega zdravstvenega zavarovanja v celoti oz. v ustreznem odstotnem deležu na podlagi zakona in glede na razvrstitev zdravila. Skupine zdravil predstavljajo medsebojno zamenljiva zdravila (MZZ) ali terapevtske skupine zdravil (TSZ). Znotraj terapevtskih skupin so lahko prisotne še podskupine, kar pomeni, da posamezna terapevtska skupina vključuje več podskupin in je NPV določena za vsako podskupino. Kriteriji za oblikovanje skupin zamenljivih zdravil se na splošno razlikujejo med posameznimi državami. Skupine so lahko sestavljene iz bioekvivalentnih, farmacevtsko ekvivalentnih in farmacevtsko alternativnih zdravil ali iz terapevtsko

ekvivalentnih produktov, ki jih določi javni plačnik ekspertne skupine za določanje cen zdravil. V Sloveniji je to ZZZS.

V sistemih NPV se cena referenčnega zdravila oz. najvišja priznana vrednost določi tako, da se glede na spodaj opredeljen izbrani pogoj najprej določi skupine zdravil. Skupine tako sestavljajo primerljiva zdravila glede na določeno lastnost. Poznamo tri sisteme, ki se uporabljajo, definirani so glede na:

1. Zdravilno učinkovino - zdravila z enako zdravilno učinkovino sestavljajo eno skupino (so enaka na nivoju ATC 5).
2. Farmakološki razred - to pomeni zdravila s kemijsko sorodnimi učinkovinami, ki so farmakološko ekvivalentna (so enaka na nivoju ATC 4).
3. Terapevtske skupine zdravil – zdravila, ki imajo terapevtsko primerljiv učinek (so enaka na nivoju ATC 3).

Za sisteme NPV se tako lahko uporablja izraz generična zamenjava definiran pod točko 1, drugi dve točki pa spadata pod sistem terapevtskih paralel (13).

#### 1.1.2.1 Generična zamenjava ali sistem medsebojno zamenljivih zdravil (MZZ)

Zdravila, ki sestavljajo to skupino so medsebojno zamenljiva zdravila, kar pomeni da so to bioekvivalentna, farmacevtsko ekvivalentna in farmacevtsko alternativna zdravila. Dve zdravili sta bioekvivalentni, če sta farmacevtsko ekvivalentni ali sta farmacevtski alternativni ter se njuna biološka uporabnost po administraciji enake količine zdravila bistveno ne razlikuje v smislu varnosti in učinkovitosti (17). Tako se poenotijo vsa zdravila znotraj učinkovine, torej so enaka na nivoju ATC 5. Najvišja priznana vrednost (NPV) se v primeru sistema generične zamenjave določi na ravni učinkovine, torej imajo vsa zdravila z enako učinkovino določeno NPV. V primeru generične zamenjave je NPV postavljena na raven najcenejšega zdravila na trgu v Republiki Sloveniji v posamezni skupini medsebojno zamenljivih zdravil (18).

#### 1.1.2.2 Terapevtske skupine zdravil (TSZ)

TSZ predstavljajo nadgradnjo sistema generične zamenjave. Pri oblikovanju TSZ je kriterij še širši. Skupino sestavljajo zdravila, ki niso bioekvivalentna in vsebujejo različne



učinkovine, vendar imajo enako indikacijo oz. so namenjena zdravljenju enake bolezni (14).

Terapevtske skupine združujejo zdravila z različnimi učinkovinami, to pomeni da se razlikujejo na nivoju ATC 5. Terapevtske skupine se na ta način postavijo na nižjih nivojih klasifikacije ATC, in sicer na nivo ATC 4 in celo nižje na ATC 3. Zdravila se združijo v skupine po podobnih mehanizmih delovanja in enakih indikacijah (13). V tem primeru se NPV postavi na raven cene zdravila z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja, tako da so kriti vsi odmerki vsaj enega zdravila v tej terapevtski skupini zdravil (18).

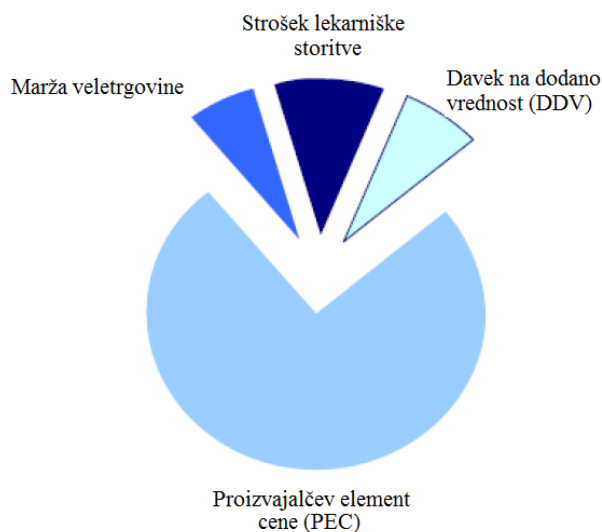
## 1.2 Oblikovanje cen zdravil v Sloveniji

### 1.2.1 Določanje cene zdravila preko primerjalnih (referenčnih) držav

Preko primerjalnih (t. i. referenčnih držav) se v Sloveniji določi najvišja dovoljena cena (NDC) zdravila. Oblikovanje NDC zdravil v Sloveniji opredeljujeta Zakon o zdravilih (ZZdr-1) in Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. Za izvedbo postopka je odgovorna Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). JAZMP je odgovorna za izvedbo postopka določitve NDC in obenem za nadaljnja usklajevanja. Postopek poteka tako, da ponudniki zdravila ob prihodu zdravila na trg prigrasijo ceno zdravila na JAZMP, hkrati pa morajo ponudniki najmanj dvakrat letno predložiti nov izračun cene zaradi uskladitve cene s primerjalnimi državami. Cene zdravil, ki bremenijo javna sredstva, se določi na podlagi primerjalnih cen v Avstriji, Nemčiji in Franciji. Za izračun cen se uporabijo zadnje tiskane ali elektronske izdaje publikacij oziroma pripadajoči spletni vir z navedbo primerjalnih cen zdravil in datuma izbire podatkov. Uporabijo se podatki iz naslednjih držav: Avstrije (Erstattungskodex (publikacija ali spletni vir), izračun iz cene zdravila na drobno), Francije (Vidal (elektronska izdaja), izračun iz cene zdravila na drobno) in Nemčije (Lauer-Taxe (elektronska izdaja ali spletni vir), izračun iz cene zdravila na debelo (19).

Cena zdravila se določa različno, glede na to ali gre za generično ali za originalno zdravilo. V skladu s pravilnikom o določanju cene zdravil velja, da se cena zdravila določi glede na prisotnost na trgih primerjalnih držav.

## 1.2.2 Struktura cene zdravila v Sloveniji



Legenda:

- **proizvajalčev element cene (PEC)** je določen in predstavlja osnovo za izračun ostalih treh deležev;

- **marža veletrgovca** je določena in sicer predstavlja 10 % vrednosti PEC za zdravila cenejša od 6 EUR in največ 30,03 EUR za zdravila dražja od 1055,25 EUR;

- **strošek lekarniške storitve** predstavlja obdelava recepta in vročitev zdravila, kar prinese k ceni povprečno 2.24 EUR v letu 2012;

- **davek na dodano vrednost (DDV)** je določen in za zdravila znaša 9,5 %.

Slika 1 – Prikaz strukture končne cene zdravila. Končna cena je v veliki meri odvisna od proizvajalčeve cene zdravila, vsi ostali deleži so zakonsko določeni (56, 57, 58)

Veleprodajna cena zdravila (slika 1) je sestavljena iz proizvajalčevega elementa cene (PEC) in veletrgovske marže. Veletrgovska marža je delež cene zdravila, namenjen kritju stroškov veletrgovine (21). Za izračun PEC se uporabijo podatki o cenah zdravil iz referenčnih držav Avstrije, Francije in Nemčije. Izračun cene zdravila je odvisen od tega, ali gre za originalno, generično ali biološko podobno zdravilo (20).

Vrednost PEC originalnega zdravila se ugotovi na podlagi primerjalne cene zdravila, ki je za originalno zdravilo najnižja preračunana cena enakega zdravila v katerikoli od primerjalnih držav. Vrednost PEC generičnega zdravila pa se ugotovi na podlagi cen generičnih zdravil v primerjalnih državah. Za generično zdravilo se običajno cena postavi na aritmetično sredino cen generičnega zdravila v teh referenčnih državah; če pa je zdravilo prisotno zgolj v eni državi, PEC ne sme presegati 70 % cene generičnega zdravila v tej primerjalni državi. PEC biološko podobnega zdravila se postavi na ceno najcenejšega biološko podobnega zdravila v primerjalnih državah, če je biološko podobno zdravilo prisotno samo v eni od primerjalnih držav pa lahko dosega 100 % cene zdravila v tej državi. Končna cena zdravila se poveča za stroške, ki jih za izdajo zdravil zaračunajo lekarne. Posamezne lekarniške storitve so točkovane, strošek lekarniških storitev pa ni

vezan na ceno zdravila, ampak je fiksni. Slednje je opredeljeno v področnem dogovoru za lekarniško dejavnost (19).

### 1.2.3 Liste zdravil v Sloveniji

JAZMP po podelitvi dovoljenja za promet z zdravilom določi ali gre za bolnišnično ali za zdravilo, ki se izdaja na recept. ZZZS nato posamezno zdravilo razvrsti med bolnišnična zdravila ali na pozitivno oz. vmesno listo, nerazvrščena zdravila pa ostanejo na negativni listi. Od razvrstitve na listo je odvisno, v kakšnem deležu se zdravilo financira iz sredstev obveznega zavarovanja, sredstev dopolnilnega zavarovanja oziroma samoplačniško. Zdravila, ki se lahko predpisujejo na zeleni receptni obrazec v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, so razvrščena na pozitivno listo (P100 in P70) ali vmesno listo (V).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije na dva meseca določa najvišje priznane vrednosti (NPV) za razvrščena zdravila s seznama medsebojno zamenljivih zdravil. NPV se določa na ravni najcenejšega zdravila glede na primerljivo odmerni enoti znotraj skupine, ki jo opredeljujejo učinkovina, ATC-oznaka, jakost ter primerljiva oblika zdravila (21).

Razliko do polne cene za razvrščena zdravila, ki jih obvezno zdravstveno zavarovanje krije v 70 % oz. 10 % deležu, krije dopolnilno zdravstveno zavarovanje oz. zavarovana oseba, če ta nima sklenjenega dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene, ki imajo določeno NPV, krije obvezno in dopolnilno zdravstveno zavarovanje, ne glede na druga določila zakona le do najvišje priznane vrednosti. Za razliko od najvišje priznane vrednosti do polne cene zdravila je zavarovana oseba samoplačnik (20).

Nerazvrščena zdravila so tista zdravila, ki jih zdravstveno zavarovanje ne krije in so v celoti samoplačniška. Ta se predpisujejo na beli, samoplačniški receptni obrazec (19).

#### 1.2.4 Zakonska osnova za postavitvev TSZ v Sloveniji

Po veljavni zakonodaji v Republiki Sloveniji področje zdravil ureja Zakon o zdravilih ZZdr-1. Razvrščanje zdravil na liste in med drugim tudi ureditev TSZ terapevtskih skupin zdravil, opredeljuje Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo opredeli terapevtske skupine zdravil v 12. členu ter navaja: »Zavod na lastno pobudo določa terapevtske skupine zdravil med zdravili, razvrščenimi na pozitivno in vmesno listo zdravil. Podlaga za vključitev zdravila v terapevtsko skupino zdravil so terapevtska indikacija in merila iz 5. člena tega pravilnika. V vsaki terapevtski skupini zdravil se določi zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil, vključenih v terapevtsko skupino zdravil.« (20).

#### 1.3 Uvedba TSZ v Sloveniji

Uvedbo terapevtskih skupin zdravil je napovedal zakon o uravnoteženju javnih financ leta 2012 (18). Predvidena je bila uvedba štirih TSZ in sicer: zaviralcev protonske črpalke, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, kontraceptivov in zdravil za zniževanje serumskih lipidov. Po stroških so daleč v prednosti zdravila za zniževanje serumskih lipidov, zaradi tega je bilo smiselno ovrednoti hipotetične modele TZS ravno na tej skupini zdravil. Terapevtska skupina za uravnavanje serumskih lipidov je bila uvedena 6. 1. 2014. V slednji se NPV izbere med zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine: atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, ezetimib, kombinacija simvastatina in ezetimiba ter kombinacija atorvastatina in amlodipina. Kot referenčna učinkovina je določen enokomponentni statin z najnižjo ceno primerljivega odmerka ob vsakokratni določitvi NPV (23).

## 1.4 Raznolikost sistemov NPV v Evropi

V preglednici 1 so predstavljene države v evropskem prostoru glede na to, ali imajo uveljavljen sistem NPV ali ne.

*Preglednica 1: Evropske države razdeljene na uporabnice in ne-uporabnice sistema NPV (24)*

Sistem NPV	Brez sistema NPV
Belgija, Bolgarija, Hrvaška, Češka, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Madžarska, Italija, Latvija, Nizozemska, Portugalska, Španija, Turčija	Avstrija, Norveška, Švedska, Velika Britanija

Veliko evropskih držav ima uveljavljen sistem najvišjih priznanih vrednosti (NPV), določene države pa so omenjeni sistem tudi opustile. Švedska je svoj sistem uvedla leta 1993 in prekinila 2002. Norveška je sistem prav tako uvedla 1993 in ga opustila leta 2000 (25). Sistem NPV je v mnogih evropskih državah združen z drugimi sistemi, kot je npr. predpisovanje zdravil z mednarodnim nelastniškim imenom za generično zamenjavo, kar pozitivno vpliva na sistem NPV (26).

### 1.4.1 Metode določanja NPV

Preglednica 2 prikazuje pregled različnih metod, ki so v evropskem prostoru v uporabi za določitev NPV. Vsaka država lahko uporabi eno ali kombinacijo metod za določitev NPV. Slednja je po navadi izračunana kot funkcija tržnih cen zdravil. Iz preglednice 2 je tudi razvidno, da kar nekaj držav uporablja kombinacijo metod.

Postavitvev NPV za skupino zdravil	Država
• temelji na povprečni ceni vseh zdravil	Hrvaška, Madžarska
• temelji na povprečni ceni generičnih zdravil	Francija
• temelji na najcenejšem zdravilu v skupini	Bolgarija, Češka, Finska, Madžarska, Italija, Latvija, Poljska, Španija, Turčija, Hrvaška
• temelji na najnižji ceni generičnega zdravila	Bolgarija, Francija, Latvija, Danska
• temelji na povprečju najcenejših 5 generičnih zdravil	Portugalska
• temelji na določenem deležu cene originatorja	Belgija
• temelji na uteženem (poraba) povprečju cen vseh zdravil v skupini in izračunani regresijski analizi	Nemčija
• temelji na uteženem povprečju cene zdravil (uteženo povprečje po porabi)	Nizozemska

Nabor zdravil, ki se upoštevajo za izračun najvišje priznane vrednosti, se razlikuje po državah. Visok delež generičnih zdravil, pri katerih je cena zdravila postavljena na najnižjo ceno generika, je na Poljskem proizvajalce generičnih zdravil spodbudila k večji konkurenčnosti in nižanju cen zdravil. Zaradi tega je večina proizvajalcev prilagodila cene, s čimer so se posledično povečali prihranki. Prav tako je bila tudi v primeru Italije in Španije NPV postavljena na najnižjo ceno zdravila v skupini (27).

#### 1.4.2 Pristopi za oblikovanje terapevtskih skupin v okviru NPV

Ključni pomen pri oblikovanju terapevtskih skupin v okviru sistema NPV predstavlja številčnost generikov na trgu ter njihov tržni delež. Razlog za različne metode postavitve skupin je upoštevanje konkurenčnosti na določenem trgu zdravil in obseg generične industrije. Metode evropskih držav za določanje skupin, znotraj katerih je določena NPV, so navedene v preglednici 3. Države lahko za oblikovanje skupin uporabijo eno od metod ali kombinacijo metod. Največkrat se uporabi razdelitev glede na učinkovino, farmakološki ali terapevtski razred.

Skupina	Država
Po zdravilni učinkovini (generično)	Belgija, Bolgarija, Hrvaška, Češka, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Madžarska, Italija, Latvija, Poljska, Portugalska, Španija, Turčija
Po farmakološkem razredu	Bolgarija, Hrvaška, Češka, Nemčija, Madžarska, Nizozemska
Po terapevtskem razredu	Hrvaška, Češka, Nemčija, Madžarska, Latvija, Poljska

Med državami so metode postavljanja skupin, znotraj katerih se določi NPV, različne. NPV se določa za zdravila s primerljivo učinkovitostjo. Skupine so lahko oblikovane na osnovi ekvivalentnih odmerkov različnih zdravil znotraj skupine. Omenjeni način je lahko problematičen v primeru, ko ni razlike v učinkovitosti med odmerki 10, 20 in 40 mg enake učinkovine in so navedene jakosti vključene v skupino z enako NPV. Tako postane 1 mg učinkovine najcenejši odmerek v formulaciji najvišje jakosti na trgu. V primeru oblikovanja takšne skupine imajo pacienti tendenco po uporabi zdravil višjih jakosti z najnižjim doplačilom (28). Skupine so lahko oblikovane na temelju definirane dnevnega odmerka DDD (defined daily dose). Pomanjkljivost definiranja skupin na osnovi DDD je, da posamezno zdravilo nima nujno terapevtskega odmerka enakega DDD in ta odmerek ne bo terapevtsko enak drugemu zdravilu v skupini. DDD se prav tako lahko spremeni skozi čas, saj ni enak predpisanem dnevnem odmerku PDD (prescribed daily dose), torej dejanskemu odmerku. WHO tako opozarja, da naj DDD metodologija ne bo narobe razumljena kot metoda za prihranke, ampak zgolj kot metoda za obdelavo podatkov (29).

## 1.5 Primeri izkušenj uvedbe sistema terapevtskih skupin zdravil

Za izdelavo diplomske naloge smo vzeli pod drobnogled tri države, ki so že vpeljale sistem TSZ. Uporabili smo podatke Nemčije, kot prve države, ki je uvedla sistem TSZ, ter sosednjih držav Madžarske in Hrvaške. Madžarski model nam je dodatno služil kot primer slabe izkušnje s TSZ.

### 1.5.1 Primer Hrvaške

Hrvaški pravilnik za določanje cen zdravil navaja, da se NPV določi za vsako terapevtsko skupino posebej. Terapevtske skupine so na hrvaškem sestavljene iz istovrstnih zdravil, primerljivih učinkov na nivoju ATC 3 ali višje. NPV se določi znotraj skupine in je definiran kot najcenejše zdravilo, ki je v preteklem letu preseglo 5 % prometa znotraj TSZ (30). Za preračun cen zdravil enakih ali podobnih farmacevtskih oblik, različnih velikosti pakiranja in jakosti se v veliki meri upošteva cena za DDD. Tako se lahko preko DDD določi NPV za različna zdravila. Leta 2009 se je na Hrvaškem poraba za zdravila na recept znižala za 2,9 % glede na leto 2008. Razlog je bila uvedba doplačil (2 EUR na recept) in uvedba najvišjih priznanih vrednosti za skupine zdravil. Posledično se je trg z zdravili od julija 2009 do julija 2010 obogatil za 47 novih inovativnih zdravil. V tem času pa se je celotna poraba za zdravila še dodatno znižala za 13 %. Reforme so vključevale postavitev 41 skupin zdravil, med drugim tudi postavitev terapevtskih skupin zdravil. NPV je temeljil na ceni za DDD (31).

### 1.5.2 Primer Madžarske

NPV se določi znotraj TSZ, temelj za določitev je DDD. Za izračun NPV se uporabijo zdravila, ki presegajo 1 % tržni delež.

Postopek določanja NPV:

- zdravila se razporedi od najnižje cene za DDD do najvišje cene za DDD;
- najcenejših 50 % zdravil po kumulativnem tržnem deležu porabe postane referenčnih;
- NPV se postavi na nivo povprečne cene na DDD teh 50 % najcenejših.

Madžarska je uvedla sistem generične zamenjave leta 1997, leta 2003 pa sistem terapevtskih skupin zdravil. Eno izmed terapevtskih skupin predstavljajo zdravila za zniževanje serumskih lipidov, t.i. statini. Zdravila za zniževanje serumskih lipidov so združili v skupino na podlagi mehanizma delovanja, brez upoštevanja razlik v farmakoloških profilih, varnosti in učinkovitosti med različnimi zdravili. NPV je bila določena kot cena na mg učinkovine. Na ta način je sistem avtomatično preferiral uporabo zdravil višjih odmerkov, saj so bila tudi doplačila glede na predpisan odmerek v tem



primeru nižja, saj je ena enota vsebovala več odmerkov. V tem primeru sta bila tako preferirana atorvastatin 40 in fluvastatin 80. Posledično je večina pacientov preklopila na statine višjih odmerkov in pričakovana redukcija porabe ter stroškov za statine se ni realizirala (32).

### 1.5.3 Primer Nemčije

Nemški sistem, prav tako kot ostali javnozdravstveni sistemi v Evropi, uporablja delitev zdravil v tri osnovne skupine v okviru sistema NPV. Za vsako stopnjo posebej pa predvidi način izračuna:

Stopnja 1: zdravila z enako učinkovino;

Stopnja 2: zdravila s farmakološko in terapevtsko podobnim delovanjem;

Stopnja 3: zdravila s podobnim terapevtskim učinkom, zlasti kombinacije učinkovin.

Model je enak za vse tri primere skupin. Izvede se regresijska analiza, s katero se določi NPV, razlikuje pa se po podatkih, katere posamezne stopnje oz. skupine zajamejo. Za stopnjo 1, kjer gre za generično zamenjavo, se kot kriterij za izračun cene uporabi samo podatek o jakosti in velikosti pakiranja. Stopnji 2 in 3 uporabljata kot podatek za izračun NPV informacijo o primerljivi jakosti, glede na vsako učinkovino in velikost pakiranja. Končni rezultat regresijske analize je standardni paket. Pri tem je NPV vrednost standardnega paketa. Vrednost posameznih zdravil oziroma NPV je lahko tudi višja od vrednosti standardnega paketa za večkratnik, ki se določi glede na velikost pakiranja zdravila. Standardni paket je definiran kot najbolj razširjeno zdravilo posamezne jakosti, ki ima največji delež na trgu. Referenčna cena je cena standardnega paketa, za vsa ostala zdravila pa se cena določi posebej iz rezultatov regresijske analize.

V Nemčiji je bil sistem terapevtskih paralel prenesen na skupino statinov leta 2005. Proizvajalec atorvastatina je kot prednosti pred ostalimi statini navajal manj neželenih učinkov in interakcij. Tako je proizvajalec obdržal ceno atorvastatina nad določeno NPV. Kot rezultat je tržni delež atorvastatina padel iz 33,3 % na 4,8 % v letu 2006. Zmanjšanje atorvastatina je nadomestil simvastatin za katerega ni bilo potrebnega dodatnega doplačila, saj je bila cena pod referenčno (33).

## 1.6 Zdravilne učinkovine, vključene v TSZ za zmanjševanje ravni serumskih lipidov

Zdravilne učinkovine, vključene v to terapevtsko skupino so: atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, ezetimib, kombinacije ezetimiba s simvastatinom ter kombinacija atorvastatina z amlodipinom.

### 1.6.1 Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini)

Uporaba statinov se je zlasti v primeru hiperholesterolemij izkazala kot zelo učinkovit način zmanjševanja koncentracije krvnih maščob (35). Zaviralci 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima-A (HMG-CoA) reduktaze (oz. statini) so prva izbira pri zniževanju povišanih vrednosti serumskega holesterola in posledičnem preprečevanju srčno-žilnih bolezni. Statini učinkovito znižujejo vrednosti LDL-holesterola, hkrati pa znižujejo skupni holesterol in zvišujejo HDL-holesterol (36). Kompetitivno zavirajo delovanje encima HMG-CoA reduktaze, ki v jetrih katalizira pretvorbo HMG-CoA do mevalonata. Ta reakcija je namreč ključnega pomena v biosintezi holesterola. Na ta način statini zmanjšujejo jetrno sintezo holesterola ter znatno znižajo znotrajcelične vrednosti sterolov (39). V klinični praksi se uporablja sedem statinov: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, pitavastatin, simvastatin in rosuvastatin. Vsi razen pitavastatina se uporabljajo v Sloveniji (35).

### 1.6.2 Ezetimib

Samostojno zdravljenje z ezetimibom je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar uporaba statina, zaviralca HMG-CoA reduktaze ni primerna ali bolnik slednjega ne prenaša. Ezetimib spada v razred zdravil za zmanjševanje serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov iz črevesja. Prepreči transport holesterola skozi intestinalno steno tako, da selektivno inhibira absorpcijo holesterola iz hrane in žolča (30).

### 1.6.3 Kombinacija ezetimib in simvastatin

Kombinacija ezetimiba in simvastatina je edina dostopna kombinacija v zdravilu, ki deluje na obe poti v krogu holesterola. Deluje na absorpcijo holesterola v črevesju, zavira absorpcijo holesterola iz hrane in absorpcijo holesterola iz žolča, prav tako zavira tudi sintezo holesterola v jetrih. Statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu znižanju plazemskih koncentracij holesterola (40).

### 1.6.4 Kombinacija amlodipin in atorvastatin

Kombinacija amlodipina z atorvastatinom se uporablja pri bolnikih s tremi sočasnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja ter normalno do malo povečano koncentracijo holesterola. Amlodipin spada v skupino učinkovin zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Deluje na gibanje kalcijevih ionov v gladkih mišicah in srčnih mišičnih vlaknih. Kombinacija slednjega s statinom vodi v zmanjšano število srčnožilnih zapletov zaradi dodatnega učinka atorvastatina, ki znižuje raven holesterola ter s tem predstavlja nižjo nevarnost za nastanek aterosklerotične lehe.

## 2 NAMEN

V evropskem prostoru obstajajo različni pristopi za reševanje problematike naraščajočih izdatkov za zdravila. Javnozdravstveni sistemi tako uvajajo različne systemske ukrepe za upravljanje izdatkov za zdravila, eden izmed teh so tudi terapevtske skupine zdravil (TSZ). Vsaka država se tega problema loteva specifično ter uvaja in prilagaja modele za določanje NPV znotraj terapevtske skupine zdravil.

Namen diplomskega dela je ovrednotenje modelov za določanje NPV v terapevtski skupini zdravil za zniževanje serumskih lipidov. Pri tem bodo izhodišče za določanje predlogov za modele predstavljali modeli, ki so že v uporabi v Evropi. Za vsakega od definiranih modelov bomo določili hipotetične prihranke na podlagi podatkov o porabi zdravil za leto 2012 v Sloveniji in izračunanih najvišjih priznanih vrednosti za posamezen model.

Na podlagi objavljenih člankov bomo uporabili podatke o izkušnjah drugih evropskih držav, ki so sistem terapevtskih skupin že uvedle ter ga ovrednotili s strokovnega vidika. Predstavili bomo prednosti in slabosti, ki jih za zdravljenje prinaša sistem terapevtskih skupin.

## 3 METODE

V prvem delu diplomskega dela smo se posvetili oblikovanju modelov terapevtskih skupin zdravil. Potrebno je bilo zbrati informacije o obstoječih modelih najvišjih priznanih vrednosti, katera zdravila vključujejo in zakaj. Modele smo sestavili za primer Slovenije in vanje vključili zdravila za zniževanje serumskih lipidov.

V postavljene modele smo vnesli znane podatke o porabi izbranih zdravil v Sloveniji za leto 2012. Vsak model je glede na svojo strukturo in zahteve podal izračunano najvišjo priznano vrednost NPV.

Zadnji del diplomskega dela pa je bil namenjen kritični oceni dobljenih rezultatov - tj. izračunanih prihrankov modelov. Slednje smo uporabili kot temelj za primerjavo z znanimi izidi uvedbe terapevtskih skupin v tujini. Naš namen je bil prikazati potencialne napake posameznega modela ter poiskati možne rešitve.

### 3.1 Oblikovanje predlogov modelov za določanje NPV

#### 3.1.1 Pridobivanje podatkov

Pregled mednarodne literature smo izvedli s pomočjo podatkovne baze Pub Med in Google Scholar. V ta namen smo uporabili naslednji iskalni profil: (therapeutic reference pricing OR pharmaceutical policy OR reference pricing OR reimbursement) AND (europe OR lipid lowering medicines). Uporabili smo podatke samostojnih raziskav, preglednih člankov in meta-analiz, v katerih smo iskali informacije o določanju NPV v evropskih državah in njihovih izkušnjah z uvedbo TSZ. Pregledali smo literaturo v angleškem jeziku, del literature je bil v nemškem jeziku.

#### 3.1.2 Definicija skupine

Pri postavljanju posameznega modela je potrebno definirati, katera zdravila bo model vključeval. V našem primeru je to skupina zdravil za zniževanje serumskih lipidov. V TSZ smo po vzoru sklepa o določitvi terapevtske skupine za zniževanje serumskih lipidov vključili enaka zdravila kot jih je predvidel ZZZS (22).

Terapevtska skupina zdravil za spreminjanje serumskih lipidov vključuje naslednje učinkovine: atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, ezetimib, kombinacija simvastatina in ezetimiba ter kombinacija atorvastatina in amlodipina.

*Preglednica 4 - Zdravila za zniževanje serumskih lipidov, ki sestavljajo terapevtsko skupino*

Učinkovina	Jakost
simvastatin	10 mg, 20 mg, 40 mg
lovastatin	20 mg
pravastatin	20 mg, 40 mg
fluvastatin	40 mg, 80 mg
atorvastatin	20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg
rosuvastatin	10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
ezetimib	10 mg
simvastatin in ezetimib	10 mg/10mg, 20 mg/10mg, 40 mg/10mg
atorvastatin in amlodipin	10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg

### 3.1.3 Sistematika določanja najvišje priznane vrednosti NPV

NPV znotraj terapevtske skupine se določi glede na izbrano referenčno zdravilo, t.i. referenca. Referenčno zdravilo pa se izbere na podlagi kriterijev, ki jih postavlja posamezen model.

### 3.1.4 Vključitveni kriteriji za zdravilo, da lahko postane referenca

Znotraj modelov smo predvideli naslednje vključitvene kriterije, s katerimi zdravilo izpolni pogoj, da lahko postane referenca:

- brez omejitve porabe zdravila (ne glede na tržni delež);
- poraba zdravila (lastniško ime) presega 0,5 % tržnega deleža v skupini;
- poraba zdravila (lastniško ime) presega 1 % tržnega deleža v skupini;
- poraba zdravila (lastniško ime) presega 3 % tržnega deleža v skupini;
- poraba zdravila (lastniško ime) presega 5 % tržnega deleža v skupini;
- tržni delež učinkovine presega delež določen z enačbo  $100/(n+1)$ .

(n = število zdravilnih učinkovin v terapevtski skupini)

Tržni delež:

Tržni delež zdravila smo izračunali iz znanih podatkov o njegovi porabi za leto 2012. Določili smo ga glede na celotno porabo zdravil znotraj TSZ. Vrednost porabe za posamezno zdravilo smo izrazili v odstotkih glede na celotno porabo zdravil za znižanje ravni serumskih lipidov.

### 3.1.5 Osnovne informacije za posamezne modele

Za izračun hipotetičnih prihrankov smo izhajali iz dveh začetnih vrednosti. Uporabili smo podatke o porabi zdravil za leto 2012, dostopne na spletni strani ZZS (41).

- vrednost OZZ za leto 2012;
- celokupno vrednost receptov 2012.

Izračun cene na DDD:

V modelih smo upoštevali dva načina preračuna cene na DDD:

- cena na DDD se preračuna za vsako prezentacijo zdravila posebej;
- cena na DDD se preračuna iz uteženega povprečja cen posameznih prezentacij znotraj lastniškega imena zdravila.

Posamezen model uporablja za določitev cene zdravila eno izmed izračunanih vrednosti na DDD, nikoli obeh hkrati. Primer izračuna spodaj je uporabljen za izračun DDD na splošno. Uporablja se pri vseh modelih, ki to zahtevajo. Primer izračuna cene iz uteženega povprečja pa se uporabi pri modelu 2 in je predstavljen pri opisu modela v podpoglavju 3.2.2. Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila.

Primer izračuna cene DDD:

Cena pakiranja (eno pakiranje zdravila)/ št. DDD v pakiranju = cena DDD

Atoris 10 mg filmsko obložene tablete v pakiranju 90 tablet, zdravilna učinkovina je atorvastatin za katerega je DDD 20 mg. Iz teh dveh podatkov dobimo vrednost za število DDD v pakiranju, kar pomeni, da je v pakiranju 45 DDD. Cena zdravila, preračunana iz stroška za OZZ v letu 2012, je bila 12,93 EUR. Cena zdravila deljena s številom DDD nam poda vrednost DDD za to določeno zdravilo. V našem primeru je vrednost ene DDD 0,29 EUR. Cena se preračuna za vsako zdravilo posebej, upošteva se DDD za učinkovino, ki jo vsebuje zdravilo.

Določeni modeli predvidevajo delitev osnovne terapevtske skupine na posamezne kategorije ali razrede glede na različne kriterije.

Kategorije:

- kategorije glede na DDD - ali je v eni enoti farmacevtke oblike (F.O.) manj, enako ali več učinkovine kot je DDD za posamezno učinkovino;
- kategorije določene na osnovi z meta-analizo definiranimi primerljivimi odmerki glede na učinkovitost (% znižanja LDL-holesterola).

Vsaka kategorija je samostojna, referenčno zdravilo se določi znotraj vsake kategorije in posamezna kategorija ima tako določeno svojo NPV.

## 3.2 Modeli

### 3.2.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD

Kriterij za referenčno zdravilo je najnižja cena na DDD. Model kot referenco upošteva prezentacijo, ki ima najnižjo ceno na DDD.

V modelu 1 smo definirali enotno NPV za celotno terapevtsko skupino zdravil za zniževanje serumskih lipidov. Model M1 upošteva samo preračunano ceno na DDD za vsako prezentacijo zdravila posebej. Zdravilo z najnižjo ceno na DDD, ne glede na jakost in pakiranje, postane referenčno. Cena na DDD se preračuna enostavno, in sicer iz znane



cene zdravila in podatka o številu DDD v pakiranju. Referenčno zdravilo, oziroma najnižja cena za DDD, je osnova za preračun novih cen. Na osnovi teh smo nato določali hipotetične prihranke, če bi kot osnovni model za določanje NPV znotraj terapevtske skupine uvedli model M1.

Primer izračuna:

Najvišja priznana vrednost zdravila se izračuna iz podatka koliko DDD vsebuje v pakiranju ter iz izbrane reference, to pomeni da se za preračun uporabi najcenejši DDD. Recimo, da je ravno zgoraj navedeni atorvastatin učinkovina z najcenejšim DDD. Tako je cena za DDD atorvastatina 0,29 EUR in s tem najvišja priznana vrednost za DDD rosuvastatina prav tako 0,29 EUR. Vendar razlika med DDD ostaja, saj se upošteva, da je DDD za atorvastatin 20 mg in DDD za rosuvastatin 10 mg. Tako se npr. najvišja priznana vrednost zdravila Sorvasta (rosuvastatin) 10 mg izračuna glede na število DDD v pakiranju. V pakiranju Sorvaste 10 mg je 28 tablet, DDD za rosuvastatin je 10 mg, to pomeni, da je v eni tableti ravno en DDD in cena omenjenega zdravila je zato 28-kratnik vrednosti cene DDD, kar znese 8,04 EUR.

Izbira reference:

Referenca v modelu M1 je zdravilo z najnižjo ceno za DDD. Referenčno zdravilo tako postane osnova za preračun najvišje priznane vrednosti za zdravila.

**3.2.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena, zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila**

Kriterij za referenčno zdravilo je najnižja cena zdravila, ki je opredeljeno z lastniškim imenom in vključuje vse prezentacije tega zdravila; cena je definirana tako, da so cene posameznih prezentacij utežene s porabo v številu DDD v preteklem letu.

Pri določanju NPV na osnovi modela M2 smo upoštevali tudi različnost cene na DDD učinkovine znotraj lastniškega imena zdravil. Referenco smo zato iskali med z DDD uteženimi povprečji cen posameznih prezentacij znotraj lastniškega imena zdravila. NPV ni povprečje cen prezentacij znotraj lastniškega imena zdravila, ampak povprečna cena prezentacij, utežena s porabo izraženo v DDD. Dobimo novo določeno uteženo povprečno ceno za zdravilo z lastniškim imenom.

Primer izračuna utežene cene:

Pod lastniškim imenom Atoris je na voljo 5 različnih jakosti zdravila: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg in 60 mg ter 2 različni pakiranja po 30 in 90 tablet. Skupno je na voljo 8 različnih kombinacij, pri čemer sta pakiranja 30 mg in 60 mg obe po 30 tablet. Vsaka različna kombinacija ima drugačno ceno in različen delež na trgu. Zaradi tega različnega deleža na trgu je smiselno, da imajo večjo utež zdravila, ki predstavljajo večji delež na trgu v TSZ. Utež se preračuna iz podatka o porabi zdravila.

*Preglednica 5 – Primer podatkov o porabi zdravil*

Zdravilo	Jakost (mg)	Pakiranje (št. Tbl.)	Poraba (št. škatel)	Cena DDD
Atoris	10	30	43.548	0,2911
Atoris	10	90	29.983	0,2873
Atoris	20	30	70.420	0,2462
Atoris	20	90	49.668	0,2443
Atoris	30	30	1.880	0,1786
Atoris	40	30	41.960	0,1625
Atoris	40	90	26.071	0,1616
Atoris	60	30	698	0,1154

NPV je tako preračunana iz utežene vrednosti cene za DDD na vrednost 0,2162 EUR.

Izbira reference:

Referenca v modelu M2 je zdravilo z lastniškim imenom z najnižjo ceno. Referenčno zdravilo tako postane osnova za preračun NPV za zdravila. NPV za vsako posamično zdravilo se izračuna iz podatka koliko DDD vsebuje v pakiranju in iz izbrane reference.

### 3.2.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD)

Kriterij za referenčno zdravilo je najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v posamezni kategoriji odmerka. Kategorije odmerka so opredeljene v primerjavi z DDD, in sicer odmerek je enak DDD, je manjši ali je večji od DDD.

Model 3 predvideva razporeditev zdravil v kategorije glede na jakost. To pomeni, da ena enota zdravila (tableta, kapsula) vsebuje manj, enako ali več učinkovine oziroma enak, večji ali manjši odmerek kot je predviden DDD. Zdravila so tako razporejena v tri kategorije: kategorija, kjer je odmerek nižji od DDD, kategorija, kjer je odmerek v enoti enak DDD, ter kategorija, kjer je odmerek večji od DDD. Upošteva se najnižja cena na DDD znotraj kategorije jakosti. Tako je referenca prisotna v vsaki kategoriji. Izračun cene na DDD je enak kot pri modelu M1. Razlika med modelom M3 in modelom M1 je ta, da se uporabi cena na DDD za izbiro reference znotraj vsake kategorije.

Primer izračuna:

Na izbiro imamo več zdravil, za primer uporabimo dve zdravili z dvema različnima učinkovinama: atorvastatin in rosuvastatin. Zdravili sta na trgu prisotni v različnih jakostih, tako da ju razdelimo v tri kategorije glede na DDD. DDD za atorvastatin je 20 mg, DDD za rosuvastatin pa 10 mg. To pomeni, da v našem primeru zdravili Sortis (atorvastatin) in Coupet (rosuvastatin), razdelimo kot je prikazano spodaj.

*Preglednica 6 – Primer postavitve treh razredov glede na DDD učinkovine*

Odmerek nižje kot DDD	Cena DDD (EUR)	Odmerek enak kot DDD	Cena DDD (EUR)	Odmerek višji kot DDD	Cena DDD (EUR)
Coupet 5 28x	0,7267	Sortis 20 30x	0,3390	Coupet 40 28x	0,2295
Sortis 10 30x	0,4007	Sortis 20 90x	0,3380	Coupet 20 28x	0,3362
Sortis 10 90x	0,3967	Coupet 10 28x	0,4466	Sortis 40 30x	0,2243
				Sortis 40 90x	0,2239
				Sortis 80 30x	0,1442
				Sortis 80 90x	0,1432

Izbira reference:

Zdravila so razporejena v tri kategorije. Referenca se izbere znotraj vsake kategorije. Na ta način smo znotraj terapevtske skupine zdravil za zniževanje serumskih lipidov določili tri NPV, za vsako kategorijo posebej. Referenco znotraj posamezne kategorije predstavlja najcenejše zdravilo.

#### 3.2.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize

Kriterij za referenčno zdravilo je najnižja cena prezentacije zdravila v posamezni kategoriji odmerka. Kategorije odmerka so opredeljene na podlagi odstotka znižanja LDL-holesterola. Postavijo se štiri kategorije. Za vsako zdravilo se uporabi podatek meta-analize o znižanju LDL-holesterola.

Podatki za postavitvev kategorij so nabor objavljenih člankov sistematičnih pregledov meta-analiz, meta-analiz in samostojnih kliničnih raziskav (35). Kot merilo učinkovitosti zdravil za zniževanje serumskih lipidov se upošteva podatek znižanja LDL-holesterola v %. Omenjeni podatek predstavlja izhodišče za postavitvev kategorij. Za izračun NPV se upošteva najnižja cena na DDD znotraj kategorije primerljivih učinkovitosti zdravil, izražene v znižanju LDL-holesterola v %. NPV se tako določi v vsaki kategoriji. Zdravila so predstavljena v preglednici 11.

Preglednica 7 - Podatki o znižanju LDL-holesterola v % (35)

Učinkovina	Odmerek (mg)	Znižanje LDL holesterola v (%)
atorvastatin	10	37
	20	45
	40	50
	80	55
fluvastatin	40	25
	80	32
lovastatin	20	26
	40	32
	80	40
pravastatin	10	20
	20	26
	40	29
rosuvastatin	10	47
	20	48
	40	53
simvastatin	10	29
	20	34
	40	38
	80	47
simvastatin in ezetimib	10/10	47
	10/20	51
	10/40	57

Kategorije se postavi glede na stopnjo znižanja LDL-holesterola v %, in sicer smo določili 4 kategorije znižanja holesterola:

- znižanje do 29 %;
- znižanje od 30 % do 39 %;
- znižanje od 40 % do 49 %;
- znižanje nad 50 %.

Primer izbire med zdravili je predstavljen v preglednici 12:

Preglednica 8 – Zdravila razporejena v razrede glede na znižanje LDL-holesterola v %

	SPLOŠNO IME	Cena škatle (EUR)
znižanje do 29 %	LESCOL 40 28x	6,31
znižanje od 30 % do 39 %	Coupet 5 28x	10,17
	Sortis 10 30x	6,01
	Sortis 10 90x	17,85
znižanje od 40 % do 50 %	Coupet 10 28x	12,5
	Coupet 20 28x	18,83
	Sortis 20 30x	10,17
	Sortis 20 90x	30,42
znižanje nad 50 %	Sortis 40 30x	13,46
	Sortis 40 90x	40,3
	Sortis 80 30x	17,31
	Coupet 40 28x	25,7

Izbira reference:

Referenca se izbere za vsako kategorijo znižanja holesterola posebej. V tem primeru se znotraj vsake kategorije izbere najcenejša prezentacija, ki je v vseh razredih znižanja LDL zdravilo Sortis.

3.2.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola

Kriterij za referenčno zdravilo je najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih

prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL-holesterola. Za določitev znižanja LDL-holesterola se uporabijo enaki podatki meta-analize, kot se uporabljajo v modelu 4 (M4).

Model je izboljšava modela 2 (M2), in sicer upošteva povprečne, z DDD utežene cene in učinkovitost kot % znižanja LDL-holesterola. Namesto kategorij uporablja učinkovitost za vsako zdravilo in za vsako jakost. Upoštevajo se podatki ustreznih kliničnih raziskav in meta-analiz (preglednica 13).

*Preglednica 9 - Podatki o znižanju LDL v % (35)*

Učinkovina	Odmerek (mg)	Znižanje LDL holesterola v (%)
atorvastatin	10	37
	20	45
	40	50
	80	55
fluvastatin	40	25
	80	32
lovastatin	20	26
	40	32
	80	40
pravastatin	10	20
	20	26
	40	29
rosuvastatin	10	47
	20	48
	40	53
simvastatin	10	29
	20	34
	40	38
	80	47
simvastatin in ezetimib	10/10	47
	10/20	51
	10/40	57

Model uporabi za preračun NPV zdravila dejansko ceno za odstotek znižanja LDL- holesterola. Cena % znižanja se izračuna iz podatka o ceni letnega zdravljenja holesterola. Cena letnega zdravljenja upošteva odmerek 1 tableto na dan.

Izračun cene letnega zdravljenja in vrednosti znižanja LDL:

*Cena zdravila na škatlico/ število enot = cena enote*

*Cena enote\*360 = cena letnega zdravljenja*

*Cena letnega zdravljenja/ % znižanja LDL = cena 1 % znižanja*

Primer izračuna:

Tipična terapija s statinom je ena tableta dnevno. Tako tudi izračunamo ceno letnega zdravljenja 360 x 0,8010 EUR za zdravilo Sortis 10 mg. Cena letnega zdravljenja z zdravilom Sortis v odmerku 10 mg je torej 288,36 EUR. Po znanih podatkih vemo, da atorvastatin v odmerku 10 mg zniža vrednosti LDL-holesterola za 37 %. Iz teh podatkov izrazimo ceno znižanja 1 % LDL-holesterola: 288,36 EUR/37 %. V našem primeru je ta vrednost 7,79 EUR na 1 % znižanja. Ker pa se za 1 % znižanja LDL-holesterola znotraj lastniškega imena zdravila med sabo razlikujejo, se ta vrednost pomnoži z deležem prodaje zdravila znotraj lastniškega imena. S tem izračunamo tehtano povprečje cene 1 % znižanja LDL-holesterola.

Izbira reference:

Referenčno zdravilo postane zdravilo z določenim lastniškim imenom v vseh pakiranjih in jakostih. Cena se postavi na stopnjo uteženega povprečja cene zdravila, z najnižjo ceno za 1 % znižanje holesterola.

### 3.2.6 Nemški model

Nemški model določa standardno pakiranje, na podlagi katerega se postavi cena za vsa ostala zdravila v skupini. Za izračun cene se upošteva primerljiv odmerek in velikost pakiranja. NPV se določa za vsa zdravila znotraj skupine z uporabo enotne formule.



Primer izračuna formule:

Za določitev reference se uporabi enačba:

$$p = a * w^b * pk^c$$

Oznake:

p = cena standardnega pakiranja

w = vsebnost učinkovine v eni enoti (mg, g)

pk = velikost pakiranja (število enot: tablet ali kapsul)

a = večkratnik

b, c = eksponent

V zgornjem primeru večkratnik a in eksponenta b in c izhajajo direktno iz regresijske enačbe, kjer so uporabljeni kot regresijski koeficienti. Enačba se tako z logaritemsko transformacijo prevede v obliko:

$$\ln(p) = \ln(a) + b * \ln(w) + c * \ln(pk)$$

Rešitev logaritemske enačbe so faktorji a, b in c.

Za izračun nemškega modela so nujni podatki: faktorji a, b in c. Faktorji so rezultat analize trga zdravil.

## 4 REZULTATI

### 4.1 Informacije o izračunani porabi zdravil v letu 2012

Stroški za zdravila za uravnavanje ravni serumskih lipidov za leto 2012 so znašali 24,71 milijonov evrov, izračunani iz podatka za celotno vrednost receptov (CVR) in 17,18 milijonov evrov, izračunani iz podatka za vrednosti obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ).

Zdravil, ki ustrezajo kriterijem za terapevtsko skupino zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, je bilo na slovenskem trgu leta 2012 na voljo 85, od tega 79 zdravil z eno zdravilno učinkovino, 5 zdravil pa vključuje kombinacijo statina in druge učinkovine. Od vseh zdravil jih 71 zadošča pogojem za izbiro reference. Učinkovine teh zdravil presežejo prag 0,5 %, 1 %, 3%, 5% in 100/ (n+1) tržnega deleža. Vsem pogojem vedno ustrezajo atorvastatin, rosuvastatin in simvastatin, ostale učinkovine so podane v preglednici. Vsi prihranki v rezultatih predstavljajo hipotetični scenarij za leto 2012.

*Preglednica 10 - Učinkovine po deležih na trgu*

Učinkovina	Tržni delež glede na število DDD	Tržni delež glede na CVR	Tržni delež glede na OZZ
amlodipin in atorvastatin	0,28 %	0,34 %	0,05 %
atorvastatin	37,92 %	33,48 %	34,99 %
ezetimib	2,64 %	7,34 %	7,66 %
fluvastatin	5,58 %	2,73 %	2,85 %
lovastatin	0,12 %	0,17 %	0,18 %
pravastatin	2,28 %	1,65 %	1,72 %
rosuvastatin	36,38 %	39,55 %	41,23 %
simvastatin	13,48 %	10,21 %	10,65 %
simvastatin in ezetimib	1,32 %	4,52 %	0,67 %

## 4.2 Rezultati modelov

### 4.2.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD

Prednosti:

- model je izredno enostaven;
- predvideni izjemno visoki prihranki;
- zaradi enostavnosti je možno hitro prilagajanje cen in izbira reference;
- daje prednost najcenejšemu zdravilu na trgu in s tem sili proizvajalce med seboj k večji konkurenčnosti ter nižanju cen zdravil na splošno.

Slabosti:

- ne upošteva učinkovitosti, jakosti in dodane vrednosti pri kombinaciji učinkovin;
- problematiko predstavlja tudi majhnost slovenskega trga, zato bi mogoče pretirano nizko postavljena cena reference oz. NPV imela za posledico namesto želenega nižanja cen in tekmovalnosti proizvajalcev, ukinitvev zdravil na majhnem slovenskem trgu.

V preglednici 15 so predstavljeni rezultati modela M1. Referenčno zdravilo glede na pogoje tržnega deleža ni vedno enako. Skupna lastnost je, da model vedno predvidi prezentacijo zdravila po 80 mg atorvastatina.

*Preglednica 11 - Model 1 (M1) – Najnižja cena za DDD, rezultati izračuna iz podatkov OZZ*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost OZZ 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	7.658.450	17.177.132	9.518.682	55	Sortis 80 90x	atorvastatin
0,5%	7.717.172	17.177.132	9.459.960	55	Sortis 80 90x	atorvastatin
1%	7.717.172	17.177.132	9.459.960	55	Sortis 80 90x	atorvastatin
3%	7.745.075	17.177.132	9.432.057	55	Tulip 80 30x	atorvastatin
5%	7.745.075	17.177.132	9.432.057	55	Tulip 80 30x	atorvastatin
100/ (n+1)	7.645.936	17.177.132	9.531.196	55	Sortis 80 90x	atorvastatin

Rezultati, preračunani iz CVR (preglednica 16) podajo enake izide kot rezultati preračunov iz vrednosti OZZ, izbrana učinkovina ostaja atorvastatin. Referenčno zdravilo predstavlja v štirih primerih Sortis 80 mg v pakiranju po 90 enot, v dveh primerih pa Tulip 80 mg, v pakiranju po 30 enot. Hipotetični prihranek je 57 % ne glede na vrsto vključitvenega kriterija.

*Preglednica 12- Model 1 (M1) – Najnižja cena za DDD, rezultati izračuna iz podatkov CVR*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost CVR 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	10.669.495	24.708.880	14.039.385	57	Sortis 80 mg. 90x	atorvastatin
0,5%	10.669.495	24.708.880	14.039.385	57	Sortis 80 mg. 90x	atorvastatin
1%	10.669.495	24.708.880	14.039.385	57	Sortis 80 mg 90x	atorvastatin
3%	10.706.980	24.708.880	14.001.900	57	Tulip 80 mg. 30x	atorvastatin
5%	10.706.980	24.708.880	14.001.900	57	Tulip 80 mg. 30x	atorvastatin
100/ (n+1)	10.669.495	24.708.880	14.039.385	57	Sortis 80 mg. 90x	atorvastatin

4.2.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila, opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila

Prednosti:

- model ostaja enostaven;
- razreši problem izbire ene same prezentacije s tem da opredeli zdravilo z lastniškim imenom znotraj katerega so prezentacije različnih jakosti in pakiranj;
- omogoča titracijo z enako učinkovino.

Slabosti:

- potrebno je določiti uteženo povprečje cene na podlagi podatkov porabe za preteklo leto/obdobje;
- problem predstavlja prilagajanje cene oz. določanje cene na novo vključenega zdravila v terapevtsko skupino;
- model ne upošteva učinkovitosti

Rezultati modela M2 so predstavljeni v preglednici 17, izbranim vključitvenim kriterijem ustreza učinkovina simvastatin. Simvastatin je referenčna učinkovina v vseh primerih omejitev. Hipotetični prihranek je pri omejitvah tržnega deleža do 3 % znašal 46 %, pri pogojih tržnega deleža nad 3 % pa znaša 26 %.

*Preglednica 13 - Model 2 (M2) – Minimalna z DDD utežena povprečna cena za zdravilo z lastniškim imenom, rezultati izračunani iz podatkov OZZ*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost OZZ 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	9.325.868	17.177.132	7.851.264	46	SINVACOR	simvastatin
0,5%	9.325.868	17.177.132	7.851.264	46	SINVACOR	simvastatin
1%	9.325.868	17.177.132	7.851.264	46	SINVACOR	simvastatin
3%	12.775.827	17.177.132	4.401.304	26	VASILIP	simvastatin
5%	12.775.827	17.177.132	4.401.304	26	VASILIP	simvastatin
100/ (n+1)	9.325.868	17.177.132	7.851.264	46	SINVACOR	simvastatin

V preglednici 18 so rezultati preračuna iz CVR. Hipotetični prihranki so glede na OZZ večji za 2 %.

*Preglednica 14 - Model 2 (M2) - Minimalna z DDD utežena povprečna cena za zdravilo z lastniškim imenom, rezultati izračuna iz podatkov CVR*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost CVR 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	12.912.276	24.708.880	11.796.604	48	SINVACOR	simvastatin
0,5%	12.912.276	24.708.880	11.796.604	48	SINVACOR	simvastatin
1%	12.912.276	24.708.880	11.796.604	48	SINVACOR	simvastatin
3%	17.747.740	24.708.880	6.961.139	28	VASILIP	simvastatin
5%	17.747.740	24.708.880	6.961.139	28	VASILIP	simvastatin
100/ (n+1)	12.912.276	24.708.880	11.796.604	48	SINVACOR	simvastatin

Model M2 daje za razliko od modela M1 nižje prihranke in obenem večjo razpršenost prihrankov, prihranki variirajo med 28 in 48 %, odvisno od omejitve tržnega deleža. Kljub temu referenčna učinkovina ostaja v vseh primerih izračunov enaka.

4.2.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD)

Prednosti:

- najenostavnejša oblika modela, ki upošteva tudi jakost zdravila;
- upošteva se jakost zdravila, tako je znotraj NPV na voljo več različnih zdravil, različnih jakosti, v vsaki kategoriji imamo tako svojo NPV; torej v tem primeru tri NPV in sicer za vsako kategorijo po eno NPV;
- v vsaki kategoriji je referenčno zdravilo, kar preprečuje predpisovanje višjih odmerkov z namenom nižjih doplačil.

Slabosti:

- ostaja problem pri titraciji, ker ni nujno, da je na voljo enaka učinkovina v vseh kategorijah; to pomeni, da se v kategoriji nižji odmerek od DDD zdravilo doplača, v naslednjih dveh kategorijah jakosti pa ima zdravilo ceno enako NPV.

Rezultati modela M3 so predstavljeni v preglednici 19 in preglednici 20. V kategoriji nizkih odmerkov izbrano učinkovino predstavlja simvastatin. Za kategoriji srednjih in visokih odmerkov je referenčna učinkovina atorvastatin. Celokupni prihranek se glede na vključitvene kriterije za izbor reference giblje med 30 in 32 %.

Preglednica 15 - Model 3 (M3) – Minimalna cena na DDD znotraj kategorije (razreda) jakosti, rezultati izračuna iz podatkov OZZ

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost OZZ 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %
Brez upoštevanja	11.606.322	17.177.132	5.570.810	32
0,5%	11.957.803	17.177.132	5.219.329	30
1%	11.957.803	17.177.132	5.219.329	30
3%	12.014.728	17.177.132	5.162.404	30
5%	12.014.728	17.177.132	5.162.404	30
100/ (n+1)	11.606.322	17.177.132	5.570.810	32

Preglednica 16 – Model 3 (M3) – Minimalna cena na DDD znotraj kategorije (razreda) jakosti, izbrane reference

Odmerek	Nizki		Srednji		Visoki		
	Tržni delež	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja		SINVACOR 20 98x	simvastatin	Torvalipin 20 30x	atorvastatin	Bisatum 80 30x	atorvastatin
0,5%		SINVACOR 20 98x	simvastatin	Tulip 20. 90x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin
1%		SINVACOR 20 98x	simvastatin	Tulip 20 90x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin
3%		VASILIP 20 84x	simvastatin	Tulip 20 90x	atorvastatin	Tulip 80 30x	atorvastatin
5%		VASILIP 20 84x	simvastatin	Tulip 20 90x	atorvastatin	Tulip 80 30x	atorvastatin
100/ (n+1)		SINVACOR 20 98x	simvastatin	Torvalipin 20 30x	atorvastatin	Bisatum 80 30x	atorvastatin

Rezultati CVR, predstavljeni v preglednici 21 in preglednici 22, prav tako kot rezultati OZZ (preglednici 19 in 20) predlagajo učinkovino simvastatin v kategoriji nizkih odmerkov in atorvastatin v kategorijah srednjih in visokih odmerkov.

Preglednica 17 - Model 3 (M3) – Minimalna cena na DDD znotraj kategorije (razreda) jakosti, rezultati izračuna iz podatkov o CVR

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost CVR 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %
Brez upoštevanja	16.211.537	24.708.880	8.497.343	34
0,5%	16.489.404	24.708.880	8.219.476	33
1%	16.489.404	24.708.880	8.219.476	33
3%	16.564.455	24.708.880	8.144.425	33
5%	16.564.455	24.708.880	8.144.425	33
100/ (n+1)	16.211.537	24.708.880	8.497.343	34

Preglednica 18 – Model 3 (M3) – Minimalna cena na DDD znotraj kategorije (razreda) jakosti, izbrane reference

Odmerek	Nizki		Srednji		Visoki	
	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	SINVACOR 20 98x	simvastatin	Torvalipin 20 30x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin
0,5%	SINVACOR 20 98x	simvastatin	Atoris 20 90x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin
1%	SINVACOR 20 98x	simvastatin	Atoris 20 90x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin
3%	VASILIP 20 84x	simvastatin	Atoris 20 90x	atorvastatin	Tulip 80 30x	atorvastatin
5%	VASILIP 20 84x	simvastatin	Atoris 20 90x	atorvastatin	Tulip 80 30x	atorvastatin
100/ (n+1)	SINVACOR 20 98x	simvastatin	Torvalipin 20 30x	atorvastatin	Sortis 80 90x	atorvastatin

V nizkih odmerkih se je za referenco najbolje izkazal simvastatin v jakosti 20 mg in v največjih pakiranjih, to pomeni pakiranja po 84 in 98 filmsko obloženih tablet. Atorvastatin prevladuje v obeh kategorijah srednjih in visokih odmerkov, prav tako prevladujejo velika pakiranja, izjema je le pakiranje srednjega odmerka atorvastatina 20 mg po 30 tablet, kjer se ne upošteva tržnega deleža.

#### 4.2.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize

Prednosti:

- model vključuje podatek o učinkovitosti zdravila, uporabljeni so podatki meta-analiz za zniževanje LDL-holesterola v %;
- obstaja možnost izbire najučinkovitejšega zdravila;
- za vsako kategorijo znižanja LDL-holesterola model definira referenčno zdravilo.

Slabosti:

- težavna izbira podatkov za določanje učinkovitosti, ti niso vedno na voljo;
- ostaja problem titracije, ker niso vedno na voljo vse jakosti ene učinkovine.

V preglednicah 27, 28, 29 in 30 so predstavljeni rezultati glede na stopnje znižanja LDL-holesterola. V vsakem razredu stopnje znižanja LDL-holesterola je svoja referenca. Model



M4 je prvi model, ki podaja več različnih učinkovin kot reference. Pri znižanju LDL-holesterola do 29 % se tako pojavita kot referenčni učinkovini fluvastatin in pravastatin. V razredu znižanja holesterola nad 50 % pa se pojavi zdravilo kombinacija simvastatina in ezetimiba.

Preglednica 19 - Model 4 (M4) - Minimalna cena prezentacije med z meta-analizo definiranimi primerljivimi odmerki zdravil z različnimi lastniškimi imeni v posamezni kategoriji primerljivih odmerkov, rezultati izračunani iz OZZ

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost OZZ 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %
Brez upoštevanja	9.812.609	17.177.132	7.364.523	44
0,5%	9.543.109	17.177.132	7.634.023	44
1%	9.543.109	17.177.132	7.634.023	44
3%	9.679.471	17.177.132	7.497.661	44
5%	10.324.728	17.177.132	6.852.404	40
100/ (n+1)	9.836.824	17.177.132	7.340.308	43

Preglednica 20 - Model 4 (M4) - Minimalna cena prezentacije med z meta-analizo definiranimi primerljivimi odmerki zdravil z različnimi lastniškimi imeni v posamezni kategoriji primerljivih odmerkov, izbrane reference

Stopnja znižanja LDL	Omejitev tržnega deleža					
	brez omejitve		0,5%		1%	
do 29 %	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin
od 30% do 39%	LESCOL XL 80mg x 28	fluvastatin	LESCOL XL 80 mg x 28	fluvastatin	LESCOL XL 80 mg x 28	fluvastatin
od 40% do 49%	Torvalipin 40 mg x 30	atorvastatin	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin
nad 50%	Bisatum 80 mg x 30	atorvastatin	INEGY 10 mg/40 mg x 30	simvastatin in ezetimib	INEGY 10 mg/40 mg x 30	simvastatin in ezetimib
Stopnja znižanja LDL	Omejitev tržnega deleža					
	3%		5%		100/(n+1)	
do 29 %	LESCOL 40 mg x 28	fluvastatin	VASILIP 10 mg x 84	simvastatin	SINVACOR 10 mg x 30	simvastatin
od 30% do 39%	VASILIP 40 x 84	simvastatin	VASILIP 40 mg x 84	simvastatin	SINVACOR FORTE 40 mg x 98	simvastatin
od 40% do 49%	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	Torvalipin 40 mg x 30	atorvastatin
nad 50%	INEGY 10 mg/ 40 mg x 30	simvastatin in ezetimib	Tulip 80 mg x 30	atorvastatin	Bisatum 80 x 30	atorvastatin

Preglednica 21 - Model 4 (M4) - Minimalna cena prezentacije med z meta-analizo definiranimi primerljivimi odmerki zdravil z različnimi lastniškimi imeni v posamezni kategoriji primerljivih odmerkov, rezultati izračunani iz CVR

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost CVR 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %
Brez upoštevanja	13.790.910	24.708.880	10.917.970	44
0,5%	14.120.732	24.708.880	10.588.147	43
1%	14.120.732	24.708.880	10.588.147	43
3%	14.320.113	24.708.880	10.388.767	42
5%	14.320.113	24.708.880	10.388.767	42
100/ (n+1)	13.950.123	24.708.880	10.758.756	44

Preglednica 22 – Model 4 (M4) - Minimalna cena prezentacije med z meta-analizo definiranimi primerljivimi odmerki zdravil z različnimi lastniškimi imeni v posamezni kategoriji primerljivih odmerkov, izbrane reference

Stopnja znižanja LDL	Omejitev tržnega deleža					
	brez omejitve		0,5%		1%	
do 29 %	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin	PRAVASTATI N PLIVA 20 mg x 30	pravastatin
od 30% do 39%	LESCOL XL 80 mg x 28	fluvastatin	LESCOL XL 80 mg x 28	fluvastatin	LESCOL XL 80 mg x 28	fluvastatin
od 40% do 49%	Torvalipin 40 mg x 30	atorvastatin	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	INEGY 10 mg / 10 mg x 30	simvastatin in ezetimib
nad 50%	Sortis 80 mg x 90	atorvastatin	Sortis 80 mg x 90	atorvastatin	INEGY 10 mg/40 mg x30	simvastatin in ezetimib
Stopnja znižanja LDL	Omejitev tržnega deleža					
	3%		5%		100/(n+1)	
do 29 %	LESCOL 40 mg x 28	fluvastatin	VASILIP 10 mg x 84	simvastatin	SINVACOR 10 mg x 30	simvastatin
od 30% do 39%	VASILIP 40 x 84	simvastatin	VASILIP 40 mg x 84	simvastatin	SINVACOR FORTE 40 mg x 98	simvastatin
od 40% do 49%	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	Tulip 40 mg x 30	atorvastatin	Torvalipin 40 mg x 30	atorvastatin
nad 50%	Tulip 80 mg x 30	atorvastatin	Tulip 80 mg x 30	atorvastatin	Bisatum 80 x 30	atorvastatin

#### 4.2.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola

Prednosti:

- upošteva z DDD uteženo ceno in učinkovitost zdravila;
- referenca se postavi znotraj lastniškega imena, kar pomeni, da so na voljo vsi odmerki. Tako se omogoči titracija z isto učinkovino, razen v primeru, ko lastniško ime pokriva samo del možnih jakosti (redki primer);

Slabosti:

- težavno določanje učinkovitosti med različnimi učinkovinami, ker ni vedno dostopnih podatkov ustreznih raziskav primerjalne učinkovitosti;
- potrebni podatki za vsako jakost zdravilne učinkovine.

Predstavljen model predvideva v vseh primerih, tako OZZ (preglednici 31 in 32) kot izračunih CVR (preglednici 33 in 34), referenčno učinkovino simvastatin. Prihranki se gibljejo med 37 in 39 % za izračune iz OZZ, pri izračunih iz CVR pa od 39 do 41 %.

*Preglednica 23 - Model 5 (M5) – Minimalna z DDD utežena, povprečna cena z učinkovitostjo za zdravilo z lastniškim imenom, rezultati izračunani iz OZZ*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost OZZ 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	10.392.824	17.177.132	6.784.308	39 %	SINVACOR	simvastatin
0,5 %	10.392.824	17.177.132	6.784.308	39 %	SINVACOR	simvastatin
1 %	10.392.824	17.177.132	6.784.308	39 %	SINVACOR	simvastatin
3 %	10.841.710	17.177.132	6.335.422	37 %	VASILIP	simvastatin
5 %	10.841.710	17.177.132	6.335.422	37 %	VASILIP	simvastatin
100/ (n+1)	10.392.824	17.177.132	6.784.308	39 %	SINVACOR	simvastatin

*Preglednica 24 - Model 5 (M5) – Minimalna z DDD utežena, povprečna cena z učinkovitostjo za zdravilo z lastniškim imenom, rezultati izračunani iz CVR*

Tržni delež	Vrednost po novem modelu	Vrednost CVR 2012	Hipotetičen prihranek	Prihranek v %	Referenčno zdravilo	Referenčna ZU
Brez upoštevanja	14.480.409	24.708.880	10.228.471	41 %	SINVACOR	simvastatin
0,5 %	14.480.409	24.708.880	10.228.471	41 %	SINVACOR	simvastatin
1 %	14.480.409	24.708.880	10.228.471	41 %	SINVACOR	simvastatin
3 %	15.105.114	24.708.880	9.603.766	39 %	VASILIP	simvastatin
5 %	15.105.114	24.708.880	9.603.766	39 %	VASILIP	simvastatin
100/ (n+1)	14.480.409	24.708.880	10.228.471	41 %	SINVACOR	simvastatin

V našem primeru se je kot najugodnejši izkazal simvastatin. Referenčni zdravili sta tako postali Sinvacor in Vasilip. Tako kot v prejšnjem modelu 5 (M5) se je v tem modelu, kjer je bila v ospredje postavljena, cena vezana na učinkovitost in ne samo na najcenejšo DDD, za najbolj učinkovitega izkazal simvastatin.

## 5 RAZPRAVA

Po sprejetju ZUJF leta 2012 so se začele načrtovati nove TSZ, predvidena aplikacija naj bi takrat prišla v prakso ob koncu leta 2013. Leta 2013 pred uvedbo TSZ so bili na razpolago podatki za izračun tržnih deležev in ostalih parametrov iz leta 2012. Tako je ves sistem in vsi tržni deleži za postavitev terapevtskih skupin temeljil na letu 2012. Iz tega vidika je bilo smiselno v diplomskem delu uporabiti znane podatke za leto 2012, prav tako kot jih je uporabil ZZZS.

Po podatkih za leto 2012 na slovenskem trgu med zdravili za zniževanje serumskih lipidov prevladujeta atorvastatin in rosuvastatin. Po deležu DDD na trgu prevladuje atorvastatin z 37,92 %, po deležu v OZZ pa je v prednosti rosuvastatin z 41,23 %. To pomeni, da je atorvastatin bolj množično uporabljen, saj ga je predpisano več DDD-jev. Čeprav je rosuvastatin manj predpisan, v stroških OZZ zavzema večji delež, kar pomeni, da je glede na DDD dražji od atorvastatina. Sledi jima simvastatin s 13,48 % tržnega deleža, vendar tako atorvastatin kot rosuvastatin zavzemata prevelik delež, da bi ju lahko primerjali s simvastatinom.

Zanimivo je, da od 22 zdravil v skupini zdravil za zniževanje serumskih lipidov, samo 5 lastniških imen pokriva kar 71,16 % trga znotraj skupine. Tržni deleži omenjenih 5 zdravil so predstavljeni v preglednici 33.

*Preglednica 25 – Prikaz zdravil z največjim tržnim deležem znotraj TSZ zdravil za zniževanje serumskih lipidov*

Zdravilo	Sorvasta	Crestor	Coupet	Tulip	Atoris
Delež v TSZ (%)	10,89	17,40	11,10	12,09	19,68

V preračunih za postavljene modele TSZ smo vedno postavili NPV na nivo zdravila z najcenejšim DDD ali najnižjo ceno za prezentacijo, oziroma glede na najugodnejše razmerje med odstotkom znižanja LDL-holesterola in ceno. Izmed petih zdravil s prevladujočim tržnim deležem sta se kot ustrezni referenci izkazala samo Tulip in Atoris. Tulip je bil kot referenca izbran kar v štirih modelih (M1, M3, M4 in M5), pri omejitvah tržnega deleža nad 3 % oziroma nad 5 % znotraj TSZ. Pri modelih M3 in M4 je bil kot referenca v razredih srednjih in visokih odmerkov vedno izbran Tulip. Po drugi strani je bil

Atoris kot referenčno zdravilo izbran le v modelu M4 v kategoriji srednjih odmerkov. Zanimivo se je izkazal Atoris, saj je njegov tržni delež znotraj TSZ znašal zgolj 0,04 % glede na podatke o porabi za leto 2012. Iz omenjenih podatkov lahko sklepamo, da je teh 5 zdravil neustreznih za postavljanje reference na njihovo raven. Glede na cene za leto 2012 so ta zdravila predraga, problem pa je v tem, da so ravno ta zdravila sedaj v večini zastopana na slovenskem trgu. Razlogov, zakaj se uporabljajo v tako velikem obsegu, nismo iskali. Zdravila so v prednosti pred ostalimi, ker presegajo omejitve tržnega deleža v vseh primerih, kljub temu se jih nikoli ne izbere kot referenco. Razloge, zakaj je temu tako lahko najdemo v previsoki ceni na DDD, previsoki ceni na škatlico ali previsoki ceni za 1 % znižanje LDL-holesterola. Vsi ti omejitveni dejavniki preferirajo bolj učinkovita zdravila glede na ceno. Iz tega lahko tudi sklepamo, da bi bila uporaba takšnih zdravil kot referenc v TSZ nesmotrna. Že sam pravilnik o TSZ določa izbiro zdravila z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja (45).

Pri vpeljavi TSZ je ključnega pomena, da se kot temelj za postavitev modelov uporabijo podatki z dokazi podprte medicine in na podlagi tega oceni vrednost zdravil. Samo tako imajo zdravila z večjo učinkovitostjo tudi višjo ekonomsko vrednost in s tem upravičijo namen postavitve TSZ. Če se pri postavitvi TSZ ne upošteva učinkovitosti zdravil in je ospredju samo ekonomski vidik, kako zniževati stroške, lahko to pripelje do prirejanja predpisovanja zdravil z namenom zniževanj doplačil pacientov (46).

Koncept TSZ za paciente ponuja dve možnosti. Prva možnost je zamenjava obstoječega zdravila za zdravilo, ki ima ceno enako NPV. Druga možnost bi bila doplačevanje za zdravilo. Problem predstavlja drugi del pacientov, ki bi za zdravilo doplačevali. Pride lahko do prirejanja predpisovanja zdravil, saj bi doplačila namreč bila nižja pri zdravilih višjih jakosti. Preklop na ta zdravila ne bi opravičil postavitve TSZ, ker bi lahko prihajalo do več stranskih učinkov pri terapijah z višjimi odmerki oziroma poslabšanja izidov terapij (47). Možna posledica predpisovanja večjih jakosti zdravil sta tudi lomljenje tablete in jemanje tablete vsak drugi dan, kot opisujejo tuji viri (48).

Tako postaneta vprašljiva učinkovitost terapije ter sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili (49, 50).

## 5.1 Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD

Model je izredno enostaven, zato je možno hitro prilagajanje cen in izbira reference. Model daje prednost najcenejšemu zdravilu (glede na DDD) na trgu ter s tem sili proizvajalce k večji medsebojni konkurenčnosti ter nižanju cen zdravil. M1 predvideva izjemno visoke prihranke. Finančni vidik modela je brežhiben, vendar je strokovno model neustrezen, saj ne upošteva učinkovitosti, jakosti in dodane vrednosti pri kombinaciji učinkovin. Problematiko predstavlja tudi majhnost slovenskega trga, zato bi mogoče pretirano nizko postavljena cena reference oz. NPV imela za posledico, namesto želenega nižanja cen in spodbujanja tekmovalnosti proizvajalcev, ukinitvev zdravil na majhnem slovenskem trgu.

Model 1 (M1) daje visoke prihranke ne glede na to, katere podatke upoštevamo kot izhodne. Problem predstavlja vezava cene na DDD in postavitve reference na zdravilo z najcenejšo DDD. Obenem je problem modela M1 tudi to, da izbere eno samo prezentacijo, vsa ostala zdravila pa se doplačujejo v primeru, da se proizvajalci ne prilagodijo na referenčno ceno. Model je sam po sebi dobra izhodiščna točka za prilagajanje pogojev ostalih modelov, saj nam model M1 jasno pokaže, da vezava samo na en pogoj (najnižja cena na DDD) ni smiselna za uporabo v javnozdravstvenih sistemih. Problem se pokaže pri predpisovanju zdravil višjih jakosti z namenom nižjega doplačila na dano terapijo. Tudi model sam nam poda jasno razviden rezultat – izbrano zdravilo je vedno kot učinkovino vsebovalo atorvastatin jakosti 80 mg.

Takšen primer se je zgodil na Madžarskem. Posledično so zaradi vezave cene zdravil na DDD po uvedbi terapevtskih skupin višji odmerki enake substance postali cenejši za paciente. Npr. DDD za atorvastatin je 10 mg. Cena zdravila Sortis (atorvastatin) 10 mg v pakiranju 30 tablet je bila 22,10 EUR, kar je 0,74 EUR za en DDD. Za Sortis 40 mg v pakiranju 30 tablet je bilo potrebno odšteti 44,10 EUR, kar je 0,37 EUR za DDD. To je pomenilo, da je odmerek atorvastatina 2,1-krat cenejši v Sortisu 40 mg kot Sortisu 10 mg. Atorvastatin 40 mg je zato postal referenca, čeprav njegova učinkovitost ni bila 4-krat večja glede na atorvastatin 10 mg. Doplačilo za atorvastatin Sortis 40 mg je bilo 5,00 EUR, doplačilo za atorvastatin Sortis 10 mg pa 13,80 EUR (16).

Podobno je bilo s fluvastatinom Lescol XL 80 mg – 3,00 EUR in Lescol 40 mg – 5,70 EUR. Posledično je veliko število pacientov preklopilo na statine višjih odmerkov, neposredni učinek uvedbe TSZ pa je bilo povišanje števila DDD, natančneje iz 1,14 na 1,65 na recept, kar pomeni povišanje DDD za 45 %. Največja pa je bila rast DDD atorvastatina, saj se je ta povečal iz 1.16 na 3.36 (16).

Potencialno nevarnost glede vezave cene zdravil na DDD se lahko prepreči z dodajanjem omejitev oziroma vključitvenih kriterijev za izbiro reference. Omejitve bi preprečevale tudi visoka doplačila, ki spodbujajo paciente k izbiri zdravil večjih jakosti, vendar nižjih cen za DDD. Posledična izbira zdravil večjih jakosti z namenom nižjih doplačil s strani pacientov lahko predstavlja tudi potencialno nevarnost pred neustreznim jemanjem zdravil (lomljenje tablet) ter več neželenih učinkov zaradi višjih odmerkov (16).

Če v izračunu uporabimo omejitve tržnega deleža zdravil 0,5 %, 1 %, 3 % oz. 5 %, v primeru modela M1 ne dobimo bistvenih razlik, še vedno ostajajo referenčna zdravila, zdravila višjih jakosti. Potencialno rešitev bi lahko predstavljala vezava cene na pakiranje in ne na DDD ter tako, da referenco predstavlja najcenejše pakiranje zdravila ob upoštevanju omejitev trga. To reši problematiko prestopa pacientov na večje jakosti zdravil, še vedno pa ostaja problem stroškov, saj se po drugi strani povečajo stroški celotne vrednosti receptov – izdaja več manjših pakiranj.

Druga možnost je določitev relativne vrednosti glede na odmerek, kar direktno pomeni razdelitev terapevtske skupine na več kategorij glede na odmerek. To smo tudi uporabili v naslednjih modelih: M4 in M5.

## 5.2 Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila, opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila

Model ostaja enostaven. Razreši problem izbire ene same prezentacije na način, da opredeli zdravilo z lastniškim imenom, znotraj katerega so prezentacije različnih jakosti in pakiranj. Obenem reši glavni problem modela 1, saj omogoča titracijo z enako učinkovino. Glavno slabost modela 2 predstavlja cena, postavljena na podlagi podatkov porabe zdravil za preteklo leto/obdobje. Iz tega sledi tudi problematično prilagajanje cene oz. določanje



cene na novo vključenega zdravila v terapevtsko skupino. Potrebno bi bilo definirati, kako se vključi v TSZ novo zdravilo, ki še nima tržnega deleža. Še vedno pa ostaja problem, ker ne upošteva učinkovitosti, prav tako kot model 1.

Zdravila so na trgu dostopna pod različnimi lastniškimi imeni v različnih pakiranjih in različnih jakostih, zato je računanje povprečnih cen problematično. Delež prodaje posameznih zdravil se prav tako razlikuje od deleža različnih pakiranj in deleža različnih jakosti ter celokupne prodaje zdravila. Različni deleži kažejo na različno porabo znotraj lastniškega imena, kar pomeni, da je smiselno postaviti NPV bližje ceni zdravila z večjo porabo kot pa slepo izbrati povprečje cene DDD in s tem ohraniti razmerje porabe. Prednost tega modela pred modelom M1 je v tem, da upošteva porabo zdravila že pri izračunu vrednosti cene na DDD in tako daje bolj realno sliko vrednosti DDD zdravil na trgu.

Model M2 daje za razliko od modela M1 nižje prihranke in večjo razpršenost prihrankov. Prihranki variirajo med 26 % in 46 %, odvisno od omejitve tržnega deleža, čeprav referenčna učinkovina ostaja v vseh primerih izračunov enaka. Prihranek brez upoštevanja tržnega deleža je bil 46 %, prav tako v primeru omejitve 0,5 % in 1 % tržnega deleža. To kaže na nesmiselnost uporabe nizkih omejitev in izbire reference na podlagi prenizkih tržnih deležev kot vključitvenih kriterijev. M2 se kot razvojna stopnja prvega modela izkaže za boljšega na stopnji zaznavanja spremembe pri vključevanju tržnega deleža. Namreč zaznavne so spremembe v prihranku, ki z naraščajočim deležem zdravila po lastniškem imenu pada; to pa nakazuje, da na trgu ostaja večji delež nespremenjenih cen zdravil in s tem tudi večja izbira. Model M1 ni izkazoval nobenih sprememb v prihranku pri upoštevanju tržnih deležev. Model M2 deloma tudi rešuje problem titracije, ker upošteva zdravila kot celoto glede na lastniško ime. Zdravil ne deli po prezentaciji, kar olajša strokovni vidik postavitve terapevtskih skupin, saj tako obstaja izbira prezentacij znotraj lastniškega imena in tako možnost izbire terapije ne glede na predpisan odmerek zdravila. Znotraj referenčnega zdravila je v tem primeru pod NPV vključenih več prezentacij zdravila različnih jakosti.

### 5.3 Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD)

Prednost modela M3 pred modeloma M1 in M2 je v tem, da ne zanemari nižjih odmerkov zdravila, ki imajo ponavadi višjo ceno na DDD kot pa višji odmerki zdravila. Tako se slabost uporabe DDD kot temelj za izračun vrednosti zdravil ublaži, saj se zdravila razdeli v tri večje kategorije. Tako vezava cene na DDD ne vodi k uporabi zdravil, ki vsebujejo v eni enoti več DDD, ampak jih uvrsti glede na predvideno terapijo z določenim odmerkom.

Zdravila so razvrščena v tri kategorije po jakosti glede na to ali je v eni enoti, tableti ali kapsuli več ali manj učinkovine, kot je DDD za posamezno učinkovino. Neposredna prednost modela M3 pred M1 in M2 je ta, da model M3 predvideva referenco v vsaki kategoriji znotraj TSZ. Tako obstaja možnost uporabe nizkega, srednjega ali visokega odmerka zdravila brez dodatnih stroškov. Slabost sistema je v tem, da ne predvideva možnosti titracije z enako učinkovino. Namreč gre za postavitev reference, vezane samo na prezentacijo zdravila, ne pa na lastniško ime. S tem model M3 rešuje problematično izkušnjo Madžarske, kjer se je povečala prodaja statinov večjih jakosti in deljenja (lomljenja) tablet na več odmerkov (16).

### 5.4 Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize

Model vključuje podatek o učinkovitosti zdravila. Obstaja možnost izbire najučinkovitejšega zdravila za vsako kategorijo znižanja LDL-holesterola. Slabost modela je težavna izbira podatkov za določanje učinkovitosti, saj ti niso vedno na voljo. Podatki morajo namreč temeljiti na samostojni in nepristranski raziskavi ali meta-analizi. M4 model predstavlja bolj izpopolnjen model M3, kategorije so postavljene na podlagi podatkov meta-analiz, namesto kategorije jakost glede na DDD. Na podlagi podatkov smo postavili štiri kategorije glede na znižanje LDL-holesterola. Kategorije glede na stopnjo

znižanja LDL omilijo problematiko postavitve cene na DDD, ker tako postavljene kategorije predvidijo referenco v vsaki kategoriji. S tem se prepreči predpisovanje zdravil višjih odmerkov z namenom nižjega doplačila za zdravilo in posredno zvišanje porabe DDD zdravil.

Referenčno zdravilo je prisotno v vsaki kategoriji znižanja LDL, tako obstaja možnost izbire zdravila glede na želeno stopnjo znižanja holesterola. Še vedno ostaja problem titracije, kajti referenca v vseh kategorijah odmerkov ni ista učinkovina.

### 5.5 Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL holesterola

Upošteva se z DDD uteženo ceno in učinkovitost zdravila. Model 5 združi dva faktorja - delež zdravila na trgu in učinkovitost, izraženo v odstotkih. Referenca se postavi znotraj lastniškega imena, kar pomeni, da so na voljo vsi odmerki enega proizvajalca. Tako se omogoči titracija z isto učinkovino, razen v primeru, ko lastniško ime pokriva samo del možnih jakosti. Slabost predstavlja težavno določanje učinkovitosti med različnimi učinkovinami, saj ni vedno dostopnih podatkov ustreznih raziskav primerjalne učinkovitosti. Za postavitev modela so potrebni podatki za vsako jakost zdravilne učinkovine.

Model kot referenčno učinkovino izbere simvastatin. Težavo predstavlja izračun cene glede na učinkovitost zdravila, saj se uporabljajo podatki za preteklo obdobje. Tako ostaja problem izračuna cene zdravila v primeru, ko na razpolago nimamo podatka o pretekli prodaji zdravila, ker cena temelji na izračunu z DDD uteženega povprečja. V ceni je upoštevan nivo znižanja holesterola in ne razred znižanja, kar pomeni da se cena določa za vsako zdravilo posebej, glede na % znižanja holesterola. To izloči možnost, da bi zdravilo z visoko ceno na % znižanja LDL-holesterola postalo referenčno. V tem modelu postane referenčno zdravilo tisto z najnižjo ceno na % znižanja LDL-holesterola. Model M5 je edini, ki upošteva ceno na % znižanja LDL-holesterola.

## 5.6 Primerjava modelov

Modeli vključujejo kombinacijo več omejitvenih kriterijev, edino model M1 je vezan le na najcenejšo DDD znotraj celotne TSZ. Možen zaplet pri tem načinu postavitve NPV je višanje odmerka, ker daje relativno večjo vrednost zdravilom višjih jakosti. Posledica tega je vidna v rezultatih modela M1, ki za referenco izbere zdravili najvišjih jakosti. Rezultat modela je atorvastatin jakosti 80 mg, izbrani zdravili pa sta Tulip 80 in Sortis 80. S tem smo tudi potrdili napačno rabo DDD kot osnovo za računanje prihrankov, na kar opozarja tudi WHO (51).

Največkrat omenjena rešitev je vezava NPV na najcenejše zdravilo, kar daje pacientom iniciativo za uporabo cenejših zdravil nižjih odmerkov in s tem preprečuje dvigovanje porabe DDD na račun zdravil višjih jakosti, katerih enota vsebuje več DDD. Vendar ta način po drugi strani diskriminira paciente, ki so na terapiji z zdravili višjih jakosti. Naša modela M4 in M5 sta bila tako s tem namenom vezana na najnižjo ceno prezentacije.

Zaradi teh dveh skrajnosti vezave cene na DDD in vezave na najcenejše zdravilo, smo uporabili svojo rešitev problema – vezave na uteženo ceno zdravila. Modela M2 in M5, kjer se uporabi minimalna povprečna utežena cena, sta delno reševala problem.

Naslednja možnost, ki smo jo uporabili za rešitev problema, je bila vezava cene na relativno terapevtsko vrednost zdravila. Glede na to, da so uporabljena zdravila različna po učinkovinah, je potrebno upoštevati nek skupen faktor. Ker so to zdravila za zniževanje serumskih lipidov, smo uporabili znižanje LDL-holesterola v odstotkih. Enkrat smo upoštevali kategorije glede na odstotek znižanja LDL-holesterola in upoštevali najcenejšo prezentacijo zdravila (M4). V drugem primeru pa smo postavili NPV preko cene na 1 % znižanja LDL-holesterola (M5). Rezultati so bili najbolj relevantni ravno v primeru modela M5, ker vezava cene na 1% znižanje LDL-holesterola izbira samo učinkovita zdravila in tako ni možnosti izbire referenčnega zdravila, ki bi se izkazalo za predrago.

## 5.7 Primerjava postavljenih modelov TSZ z veljavnim slovenskim modelom TSZ

Slovenski model TSZ, ki je v veljavi, je najbližje modelu M5, kateri razdeli zdravila na 4 razrede po znižanju LDL-holesterola v %. Referenca se pri obeh modelih izbere kot najugodnejše zdravilo v razredu glede na % znižanje LDL-holesterola (52). Najugodnejše zdravilo v sklepu o določitvi terapevtske skupine za zniževanje serumskih lipidov ni točno opredeljeno s strani ZZZS.

V našem primeru modela M5 je bilo referenčno zdravilo izbrano na podlagi najcenejše prezentacije. Rezultati modela M5 in trenutnega slovenskega modela predvidevajo enake učinkovine v razredu znižanja do 29 %. V tej kategoriji predvidita uporabo pravastatina, fluvastatina in simvastatina. V kategoriji znižanja nad 50 % model M4 predvidi kot referenčna samo zdravila z učinkovino atorvastatin. Veljavna TSZ ima za razliko od modela M5 pod NPV tudi rosuvastatin. Modela predvidita kot reference enaka lastniška imena zdravil.

## 5.8 Nemški model

Postavitev modelov, ki temeljijo na podatkih o izkušnjah drugih držav za vpeljavo TSZ, ni vedno mogoče. Niti en primer modela ni enak, saj so razlike med državami velike. Najbolj osnovni modeli se sicer zlahka priredijo in tudi dajejo rezultate. V primeru Nemčije pa tega modela ni mogoče prenesti na slovenski trg zdravil. Nemški model je izredno dodelan in zahteva prirejanje cene na osnovni ravni. Proizvajalci postavljajo cene zdravil sami. Za postavitev cene zdravila morajo prestatii zahteven postopek pri javni zavarovalnici. Od proizvajalca se tudi zahteva, da ponudi 10 % rabat na zdravilo za tri leta (53).

Nemški model ni prenosljiv brez analize trga zdravil, ki je nujna za izračun regresijskih faktorjev za določitev standardnega pakiranja zdravila. Standardni paket je temelj za postavitev NPV znotraj skupine zdravil. Za izračun regresijskih faktorjev bi potrebovali ustrezno analizo trga, ki pri nas ni na voljo. V Nemčiji so te analize trga narejene, regresijske faktorje pa določa pravilnik za oblikovanje cen (54, 55).

## 6 SKLEP

Modeli so se med seboj razlikovali glede na izbran kriterij za postavitev najvišjih priznanih vrednosti - Model 1 (M1) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD, Model 2 (M2) – Najnižja cena zdravila, opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila, Model 3 (M3) – Najnižja cena prezentacije zdravila glede na DDD v izbrani kategoriji odmerkov, ki so opredeljene v primerjavi z DDD (odmerek < DDD, odmerek = DDD, odmerek > DDD), Model 4 (M4) - Najnižja cena prezentacije na osnovno enoto zdravila v kategorijah primerljivih odmerkov zdravil, ki so opredeljene na osnovi meta-analize ter Model 5 (M5) – Najnižja cena zdravila opredeljenega z lastniškim imenom, ki predstavlja s porabo (število DDD) uteženo povprečje cen posameznih prezentacij zdravila na odstotek znižanja LDL-holesterola. Modeli so v vsakem primeru določili znatno nižje izdatke za zdravila kot je znašala poraba v letu 2012.

Model 1 je predvidel prihranke v višini 55 % v vseh primerih omejitev tržnega deleža. Iz tega rezultata lahko sklepamo, da je najcenejše zdravilo po DDD v vseh omejitvah tržnega deleža preseгло omejitve 5 %. Pri tako visokih prihrankih moramo upoštevati tudi majhnost slovenskega trga, ker bi mogoče pretirano nizko NPV imela za posledico namesto zelenega nižanja cen in konkurenčnosti proizvajalcev, ukinitvev zdravila na majhnem slovenskem trgu zlasti zdravila z nižjim tržnim deležem.

Model 2 je predvidel bolj realne prihranke med 26 % in 46 %, čeprav je zgornja meja 46 % še vedno visoka. Glavno slabost modela 2 predstavlja cena, postavljena je na podlagi podatkov porabe zdravil za preteklo leto/obdobje. Model je strokovno gledano boljši kot model 1, ker izbere zdravilo kot lastniško ime in s tem zagotovi vse jakosti enega zdravila na trgu.

Model 3 je predvidel prihranke med 30 % in 32%. Model 3 je prvi model, ki je razdelil zdravila v tri kategorije odmerkov. S tem smo rešili problem predpisovanja višjih odmerkov zdravil, vendar ne v popolnosti, ker še vedno ostaja problem vključevanja učinkovitosti, ki smo jo vključili v naslednji model.

Model 4 je razdelil zdravila v 4 razrede po znižanju LDL-holesterola v %. Model 4 je predvidel prihranke med 40 % in 44%, delitev na 4 kategorije znižanja LDL je povečala prihranke glede na model 3. Za vsako kategorijo znižanja LDL-holesterola obstaja referenčno zdravilo, s tem smo rešili problematiko predpisovanja zdravil z namenom prihranka in hkrati vključili učinkovitost zniževanja LDL-holesterola kot pogoj za postavitev referenčnega zdravila.

Model 5 predvideva prihranke med 37 % in 39 %. Je edini model s katerim smo rešili problem postavitve NPV glede na učinkovitost vsakega posameznega zdravila. Model 5 je zaradi tega posebnost, ker upošteva znižanje LDL v % za vsako zdravilo in jih ne deli v kategorije kot model 4.

Preveč doplačil bi lahko vodilo do povečanega zamenjevanja terapij ter s tem povezanih neželenih učinkov. V diplomski nalogi smo uspešno rešili ta problem s postavljenima modeloma M3 in M4. Zelo pomembno je v modele vključiti učinkovitost zdravil, kar smo izvedli z modeloma M4 in M5. S temi ukrepi preprečimo prirejeno predpisovanje zdravil, ker ima vsako zdravilo točno določen % znižanja LDL-holesterola, ki se upošteva za izračun NPV.

## 7 LITERATURA

1. Vogler S, Habl C, Leopold C, Rosian-Schikuta I, de Joncheere K, Lyager Thompsen T: PPRI Report, Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich ÖBIG, Vienna 2008: 120- 43.
2. Vogler S, Habl C, Bogut M, Voncina L: Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States. *Croat Med J.* 2011; 52: 183-97.
3. Ruggeri K, Nolte E: *Pharmaceutical pricing the use of external pricing*, The RAND Corporation, Santa Monica, 2013: 43-48.
4. Podnar K, Molj B, Golob U: How reference pricing for pharmaceuticals can increase generic share of market: The Slovenian experience. *American Marketing Association* 2007; 26: 89-101.
5. Galizzi M. M, Ghilsandi S, Miraldo M: Effects of reference pricing in pharmaceutical markets. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 17-33.
6. Brekke K, Grasdahl A, Holmas TH: Regulation and pricing of pharmaceuticals: Reference pricing of price cap regulation? *Eur Econ Rev* 2009; 53: 170-85.
7. Petkantchin V: Economic effects of Germany's reference pricing policy for drugs, Research Director Institut économique Molinari, Brussels, 2006: 20-3.
8. NPV za terapevtske skupine zdravil, <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/10ed89304377907381a55284d467604e>, dostop: 15.4.2014.
9. Pečar-Čad S, Hribovšek T, *Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011*, Ljubljana, 2012.
10. Rudholm N: The relative importance of actual and potential competition: empirical evidence from the pharmaceuticals market. *Journal of Industrial Economics* 2003; 51: 455–467.
11. Mossialos E, Mrazek M, Walley T: *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity, and quality*. Open University Press 2004; 11: 267-77.
12. Brekke K, Grasdahl A, Holmas TH: Regulation and pricing of pharmaceuticals: Reference pricing of price cap regulation? *Eur Econ Rev* 2009; 53: 170-85.
13. Dylst P, Vulto A, Simoons S: Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2012; 1: 127-31.
14. Chneeweiss S: Reference drug programs: effectiveness and policy implications. *Health Policy* 2007; 81: 17–28.
15. Le Pape A, Paris V, Sermet C: *Les politiques de forfaits de remboursement des médicaments en Allemagne et aux Pays-Bas*. Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé, 2000: 45-86
16. Review literature of reference pricing, <http://www.econ.upf.edu/docs/papers/downloads/362.pdf>, dostop: 20.3.2014.
17. Bioequivalence Recommendations, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, dostop: 20.4.2014.
18. Zakon za uravnoteženje javnih financ (ZUJF), 2012, Uradni list RS, 40/2012, , 4228-4231
19. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, 2013, Uradni list RS, 102/2010, 31/06 in 45/08, 15707-15736.



20. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo, 2013, Uradni list RS, 35/2013, št. 87/01 in 1/02, 4187-4193.
21. Seznam zdravil in živil za posebne zdravstvene namene, ki so razvrščena na pozitivno ali vmesno listo, <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/F44C8F20FC984B04C125782500397AB4> e, dostop: 20.4.2014.
22. Sklep o določitvi TSZ, <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/FC47713FDF03035EC1257C24004BB6CE?OpenDocument>, dostop: 20.3.2014.
23. Fürst J, Hafner R, Povše M, Kos D, Marič-Cevzar A, Mikolič J, Oman K, Samaluk V, Susič-Poplas T: Uporaba terapevtskih skupin – analiza. Bilten Recept 2014; 1: 5-8.
24. Vogler S: The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries—an overview. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2012; 1: 93-100.
25. Simoens S, De Coster S: Sustaining generic medicines markets in Europe. *Journal Generic Medicines* 2006; 3: 257-68.
26. Dag Morten D, Steinar Strøm T: Price regulation and generic competition in the pharmaceutical market. *Health Economics Research*, Oslo, 2006: 5-7.
27. Ubeda A, Cardo E, Sellés N, Broseta R, Trillo JL, Fernández-Llimós F: Antidepressant utilization in primary care in a Spanish region. Impact of generic and reference-based pricing policy (2000–2004). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42: 181-8.
28. Andersson K, Petzold M, Sonesson C, Lönnroth K, Carlsten A: Do policy changes in the pharmaceutical reimbursement schedule affect drug expenditure? Interrupted time series analysis of cost, volume and cost per volume trends in Sweden 1986–2002. *Health Policy* 2006; 79: 231-43.
29. Berg C, Salvesen Blix H, Litlekare I, Rønning M, Sakshaug S, Strøm H, Tove G, Ullereng S: Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Norwegian institute for public health, Oslo, 2013: 42-36.
30. Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsko listu lijekova hrvatskog zavoda za zdravstvenu osiguranje, 2013, Narodne novine, 76/2013, 83/13 i 12/14, 1803-1816.
31. Voncina L, Strizrep T: Croatia 2009/2010 pharmaceutical pricing and reimbursement reform, *Eurohealth* 2011; 16: 20-22.
32. Kaló Z, Muszbek N, Bodrogi J, Bidló J: Does therapeutic reference pricing always result in cost-containment? The Hungarian evidence. *Health Policy* 2007; 80: 402-12.
33. Stargardt T: The impact of reference pricing on the switching behaviour and healthcare utilization: the case of statins in Germany. *Eur J Health Econ.* 2010; 11:267-77.
34. Håkonsen H, Horn AM, Toverud E-L: Price control as a strategy for pharmaceutical cost containment - What has been achieved in Norway in the period 1994–2004? *Health Policy* 2009; 90: 277-85.
35. Kos M, Obradović M, Kristl J: Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL, *Farmaceutski vestnik* 2007; 58: 155-165.
36. Šabovič M, Kersnik J, Zdravljenje hiperlipidemije, Tiskarna in knjigoveznica Radovljica, 2005: 20-21.
37. Jelinčič M, Andrenik K: Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje. *Zdravje* 2005; 44: 33-8.
38. Rang H, Dale M: *Pharmacology*, Elsevier, Edinburgh 2005: 306-13.

39. Leitersdorf E: Selective cholesterol absorption inhibition: a novel strategy in lipid-lowering management, *Int J Clin Pract* 2002; 44: 116–119.
40. Jigna P, Sheehan V, Gurk-Turner C: Ezetimibe a new type of lipid-lowering agent, *Baylor university center proceedings* 2003; 16: 354-358.
41. Podatki o porabi zdravil, <http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54>, dostop: 20.3.2014.
42. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E45AFC6CD8356842C12579C2003F5A98/\\$File/s-012089](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E45AFC6CD8356842C12579C2003F5A98/$File/s-012089), dostop: 20.3.2013.
43. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43C3646865EB8B1CC12579EC00200023/\\$File/s-008555](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43C3646865EB8B1CC12579EC00200023/$File/s-008555), dostop: 20.3.2014.
44. Statins, <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>, dostop: 20.3.2014.
45. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo, 2013, Uradni list RS, 35/2013, št. 87/01 in 1/02, 4193-4201
46. Kerpel-Fronius S: Medical problems associated with thenational reference pricing system in Hungary. *Orvosi Hetilap* 2004; 17: 913–8.
47. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19: 403–14.
48. McDevitt J, Gurst A, Chen Y: Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 193–7.
49. Gee M, Hasson N. K, Hahn T, Ryono R: Effects of a tabletsplitting program in patients taking HMG-CoA reductaseinhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2002; 6: 453–8.
50. Matalka M. S, Ravnan M. C, Deedwania P. C: Is alternate dailydose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The alternate day versus daily dosing of atorvastatin study (ADDAS). *American Heart Journal* 2002; 144: 674–7.
51. Use of DDD, [http://www.whocc.no/use\\_of\\_atc\\_ddd\\_html](http://www.whocc.no/use_of_atc_ddd_html), dostop: 20.3.2014
52. Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, 2013, Uradni list RS, 35/2013, 15-35.
53. Ruggeri K, Nolte E: Pharmaceutical pricing the use of external pricing. The RAND Corporation, Santa Monica, 2013; 43-48.
54. Arzneimittel-Festbeträge Regressionsanalytisches Verfahren auf der Basis der Standardpackung im Rahmen der Festbetragsneu, 2010, Deutsche institut für medizinische dokumentation und informatio (DiMDI), 2010, § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V.
55. Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), 2011, Deutsche institut für medizinische dokumentation und informatio (DiMDI), 2010 Anlage IX – Festbetragsgruppen Aktualisierung der Vergleichsgrößen für, § 35 Absatz 1 SGB V.
56. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, 2010, Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08, 15723.
57. Recepti točke statistika, <http://www.lzs.si/Uporabno/Statistika/Receptito%20tocke/tabid/111/Default.aspx>, dostop: 20.3.2014.
58. Zakon o davku na dodano vrednost (ZDDV-1), 2012, Uradni list RS, št. 83/12, 12241.