

Na podlagi osmega odstavka 38. člena Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13) je Upravni odbor Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije na 25. redni seji 28. 1. 2020 sprejel

Sklep o določitvi terapevtske skupine zdravil nizkomolekularnih heparinov

1. člen

Ta sklep določa terapevtsko skupino zdravil nizkomolekularnih heparinov, v katero so uvrščena vsa zdravila z nizkomolekularnimi heparini v obliki napolnjenih injekcijskih brizg.

2. člen

Terapevtska skupina zdravil nizkomolekularnih heparinov vključuje zdravila z naslednjimi učinkovinami (v nadaljnjem besedilu: zdravila):

1. dalteparin,
2. enoksaparin,
3. nadroparin,

ki imajo enako terapevtsko indikacijo: zdravljenje trombemboličnih bolezni.

3. člen

Terapevtska skupina zdravil nizkomolekularnih heparinov obsega sedem razredov primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil za terapevtsko indikacijo iz prejšnjega člena. Primerljivi odmerki za to terapevtsko skupino zdravil so oblikovani glede na priporočene dnevne odmerke.

Razred 1:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	2.500 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	2.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	2.850 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 2:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	5.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	4.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	3.800 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	5.700 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 3:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	7.500 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	6.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	7.600 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 4:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	10.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	8.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	9.500 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 5:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	12.500 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	10.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	11.400 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 6:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	15.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	12.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	15.200 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

Razred 7:

ATC	Učinkovina	Jakost	Primerljivi odmerek
B01AB04	dalteparin	18.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB05	enoksaparin	15.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga
B01AB06	nadroparin	19.000 i.e.	1 napolnjena injekcijska brizga

4. člen

V terapevtski skupini zdravil nizkomolekularnih heparinov je zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil zdravilo, ki vsebuje učinkovino dalteparin, ki dosega najmanjši tržni delež učinkovin zdravil iz 2. člena tega sklepa 25,0 % in z najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve najvišje priznane vrednosti za to terapevtsko skupino zdravil.

5. člen

V terapevtski skupini zdravil nizkomolekularnih heparinov se določi zdravilo z dodano vrednostjo, izraženo v odstotku cene primerljivega odmerka iz 3. člena tega sklepa:

Dodana vrednost:

Učinkovina	Dodana vrednost v odstotkih
nardoparin 5700 i.e.	10

6. člen

Ta sklep se objavi na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije naslednji dan po njegovem sprejemu in začne veljati 31. januarja 2020.

Številka: 9001-1/2020-DI/5
Ljubljana, 28. 1. 2020



Tatjana Čerin
Predsednica Upravnega odbora
Zavoda za zdravstveno zavarovanje
Slovenije

OBRAZLOŽITEV:

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

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

Terapevtska indikacija

V skladu s 44. točko prvega odstavka 2. člena Pravilnika je terapevtska indikacija zdravila v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedena bolezen ali motnja, pri kateri lahko zdravilo učinkuje v smislu ozdravitve ali izboljšanja. Enaka terapevtska indikacija za vsa zdravila, vključena v TSZ nizkomolekularnih heparinov (v nadaljevanju NMH), je zdravljenje trombemboličnih bolezni.

Pomen za javno zdravje in prioritete programov zdravstvenega varstva

Tromboza je stanje, ko znotraj žile nastane strdek ali tromb, ki ovira kroženje krvi po krvožilnem sistemu. Glede na mesto nastanka se tromboze delijo na arterijske in venske. Na obe vplivajo tako pridobljeni kot podedovani dejavniki tveganja. Srčni infarkt in možganska kap, ki sta v javnosti dobro poznana, sta posledica arterijske tromboze. Venska tromboza (v nadaljevanju VT) pa se deli na dve podskupini, ki se razlikujeta po mestu nastanka in posledicah, površinsko VT (površinski tromboflebitis) ter globoko vensko trombozo (v nadaljevanju GVT). Tromboza, ki se pojavi v površinskih venah, lahko povzroči zgolj manjše neprijetnosti, hujših posledic pa ne povzroča. GVT je značilna predvsem za vensko žilje v spodnjih udih in predelu medenice. Ta vrsta tromboze se lahko konča tudi s smrtjo, zato vedno zahteva zdravljenje z zdravili proti strjevanju krvi, da bi se preprečil nastanek pljučne embolije (v nadaljevanju PE). Strdki so skupni imenovalec treh najpogostejših srčno-žilnih vzrokov za smrt: infarkta, možganske kapi in venske trombembolije (v nadaljevanju VTE).

VT je pogosto ponavljajoča se bolezen. Tveganje za ponovitev je odvisno od sprožilnega dejavnika in je majhno pri bolnikih z znanim prehodnim sprožilnim dejavnikom (npr. po kirurških posegih do 1 % letno) ter veliko pri bolnikih brez znanega sprožilnega dejavnika, kjer znaša 10 % letno. V nasprotju z arterijsko trombozo, ki prizadene praviloma starejše, je VT pogosta tudi pri mlajših in povsem zdravih osebah.

GVT največkrat nastane zaradi dejavnikov, ki upočasnijo pretok krvi skozi veno, povečajo nagnjenost krvi k strjevanju ali poškodujejo žilno steno. Pogost zaplet GVT je PE, kjer se odtrgani strdek zagozdi v pljučnih arterijah. Za PE zbolijo približno 3 od 1000 prebivalcev na leto. PE doživi približno polovica nezdravljenih ljudi, ki se jim GVT razširi, s staranjem pa se pojavlja vse pogosteje. Zaradi krvnih strdkov v razvitem svetu umre več ljudi kot zaradi aidsa, raka dojke, raka prostate in prometnih nesreč skupaj. V Sloveniji je podobno kot v razvitem svetu, za GVT

zboli okoli 3000 bolnikov letno. V Sloveniji je PE eden najpomembnejših zapletov operacij in pogost zaplet pri hospitaliziranih internističnih bolnikih. VTE je skupno ime za dve različni obliki iste bolezni: VT in PE. Približno polovica bolnikov z GVT sočasno utrpi PE. Približno 10 odstotkov bolnikov z nezdravljeno PE umre, nadaljnjih 5 do 10 odstotkov ima ob PE hudo klinično sliko, zato je ustrezno zdravljenje teh bolnikov ključnega pomena. VTE je življenjsko nevarna bolezen in sodi med vodilne vzroke za prezgodnjo smrt, ki jo povzročajo srčno-žilne bolezni, saj je kar vsaka četrta smrt posledica bolezni, ki so nastale zaradi tromboze. VTE je resna in smrtno nevarna bolezen, največkrat povezana z bolnišničnim zdravljenjem in pogosto spremlja različne internistične, nevrološke in onkološke bolezni, pojavlja pa se tudi po kirurških posegih ali poškodbah, pri slabo pomičnih bolnikih, pri ženskah pa tudi v povezavi z jemanjem hormonske kontracepcije in nosečnostjo. Ocenjujejo, da nastane v povezavi z bolnišničnim zdravljenjem od 45 do 60 odstotkov vseh VTE in so te tudi najpogostejši nepredvideni vzrok za smrt v bolnišnici. Neprepoznana in nezdravljena VTE je lahko usodna, zato je ključnega pomena prepoznati simptome in znake bolezni in takoj ukrepati. VTE se pojavi pri skoraj polovici bolnikov, ki jih ne zdravijo preventivno. Pogostnost pojava VTE se z leti povečuje in po 70. letu tveganje strmo narašča, tveganje za VTE pa je povečano tudi med nosečnostjo. Sedeči življenjski slog povečuje nevarnost in pojavnost tromboze. Zato je prav ozaveščenost o VTE prvi korak za preprečevanje nastanka krvnih strdkov.

Dejavniki tveganja so stanja, ki otežijo venski pretok, stanja, ki poškodujejo notranjo plast žil in stanja s povečanim strjevanjem krvi, delijo se v tri skupine:

- splošni (starost, nedavno opravljen večji operativni poseg, večja poškodba, travme, imobilizacija posamezne okončine ali celega telesa, nepokretnost in mirovanje zaradi bolezni ali poškodbe, krčne vene, mirovanje med dolgim poletom);
- pridobljeni (debelost, sladkorna bolezen, kajenje, rakavo obolenje, nosečnost, porod in poporodno obdobje, oralna kontracepcija, nadomestna hormonska terapija v menopavzi, bolezen ledvic, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, možganska kap, vstavljeni venski katetri, predhodno prebolena GVT);
- prirojeni (pomanjkanje določenih faktorjev, ki sodelujejo pri regulaciji strjevanja krvi, družinska obremenitev z boleznijo).

Ostali (netrombotični) vzroki embolije so zrak, maščoba (iz maščobnega tkiva ali kostnega mozga), amnijska tekočina (kot zaplet poroda), tujki (npr. smukec pri vbrziganju heroína) in tumorske celice. Klinična slika in zdravljenje se pri netrombotičnih vzrokih razlikujeta od trombotičnih. Zrak ali maščoba najpogosteje prideta v vensko kri na mestu poškodbe.

Z ustreznimi ukrepi za preprečevanje se lahko pogostnost tromboze uspešno zniža. VT preprečujejo z zdravili proti strjevanju krvi. Pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni v bolnišnicah se opredeli stopnjo tveganja za nastanek VT. Pri bolnikih z majhnim tveganjem VT preprečujejo z zgodnjim vstajanjem in uporabo kompresijskih nogavic.

Cilj zdravljenja GVT je zaustavitev rasti strdka, preprečitev PE, preprečitev ponovne GVT, preprečitev potrombotičnega sindroma (pri katerem prizadeta okončina stalno oteka in boli) ter preprečevanje nastajanja novih strdkov.

Nezdravljena GVT lahko povzroči PE, ki je v 10 % smrtna. Zato je zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje GVT tako zelo pomembno.

Temeljno zdravljenje VTE je antikoagulacijsko (v nadaljevanju AK) zdravljenje, ki zmanjšuje tako zaplete kakor tudi umrljivost. Antikoagulacijsko zdravljenje se uvede bolnikom z atrijsko fibrilacijo, VTE, bolnikom z umetnimi srčnimi zaklopkami, antifosfolipidnim sindromom, paradoksnimi embolijami, zapleti periferne arterijske bolezni in nekaterimi drugimi redkimi boleznimi, ki zahtevajo tovrstno zdravljenje. Vrsta in odmerek zdravila sta odvisna od indikacije, prisotnosti tromboemboličnega dogodka in kliničnih značilnosti bolnika. Glede na časovni potek se delijo obdobja AK-zdravljenja v začetno (prvi teden zdravljenja), nadaljevalno (3–6 mesecev) in dolgotrajno.

Zdravila za zdravljenje VT se imenujejo antitrombotiki. V terapiji VT se uporabljajo zdravila iz več skupin, mednje sodijo antikoagulacijska zdravila, ki zaustavijo proces strjevanja krvi. Antikoagulacijska zdravila zavirajo strjevanje krvi in preprečujejo nastajanje strdkov v žilah in v srcu. Na voljo so parenteralna antikoagulacijska zdravila, v obliki injekcij ali infuzije in peroralna antikoagulacijska zdravila v obliki tablet. Bolnik lahko, odvisno od indikacije, potrebuje: antikoagulate (v obliki tablet, kot so rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, varfarin ali v obliki injekcij, kot so heparin, enoksaparin ali NMH: dalteparin, enoksaparin, nadroparin, reviparin, tinzaparin), mehanske pripomočke (kompresijske nogavice, ki lahko zmanjšajo tveganje za dolgotrajne zaplete zaradi strdkov, ali poseben venski filter) ali trombolitično terapijo (npr. s tkivnim aktivatorjem plazminogena).

Pri veliki ogroženosti bolnika predpišejo preprečevalno zdravljenje z zdravili, opravijo trombolizo, če je ta kontraindicirana, pa katetrsko ali kirurško embolektomijo. Pri majhni ocenjeni ogroženosti zadostuje antikoagulacijska zaščita, ki prepreči ponovitev in širjenje GVT. Kasnejše ponovitve VT in PE preprečujejo z nadaljevanjem antikoagulacijskega zdravljenja. Antikoagulacijsko zaščito predpišejo vsaj za tri mesece, lahko pa tudi vseživljenjsko, odvisno od ocenjene verjetnosti za ponovitev GVT in tveganja za krvavitev. Po večjih operacijah se zaradi zaščite bolnikov pred razvojem GVT daje majhne odmerke antikoagulacijskih zdravil, najpogosteje NMH v obliki podkožnih injekcij in spodbuja zgodnje vstajanje iz postelje. Po ortopedskih operacijah kolka in kolena bolniki nadaljujejo s podkožnimi injekcijami NMH tudi doma, navadno mesec dni po operaciji.

Bolniki, ki so uvrščeni v skupino zmernega tveganja za nastanek VT, potrebujejo dodatno zaščito z majhnimi odmerki standardnega ali NMH. Pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek VT je najučinkovitejša zaščita NMH v obliki podkožnih injekcij, ki se jih odmerja glede na telesno težo praviloma enkrat ali dvakrat dnevno. Izbira antikoagulacijskega zdravila je odvisna od bolnikovih pridruženih bolezni in stanj ter morebitnih zadržkov za posamezna zdravila. GVT vedno zahteva zdravljenje z zdravili proti strjevanju krvi.

Bolnikom, ki so utrpeli VT, poleg antikoagulacijskega zdravljenja svetujejo kompresijsko terapijo vsaj pol leta, v primeru vztrajnega otekanja pa dolgotrajno. Z AK zdravljenjem preprečujejo nadaljnjo rast krvnega strdka, nastanek PE, ponovitve VTE in kronične zaplete. V ta namen se uporabljajo heparin in peroralna antikoagulacijska zdravila, tromboliza z zdravili ter kirurško in katetrsko zdravljenje. V določenih primerih se v veno vstavi filter, ki prepreči novim strdkom, da bi zašli v pljuča. Preprečevanje PE je možno s preprečevanjem GVT z antikoagulantno terapijo (heparin ali NMH, varfarin), kompresijo (s kompresijskimi nogavicami, povoji ...) ali vstavitvijo filtra v spodnjo votlo veno. Način preprečevanja je odvisen od dejavnikov tveganja. Slovenski bolniki so deležni najsodobnejših načinov zdravljenja VTE.

Za začetno zdravljenje se najpogosteje uporabljajo NMH v obliki podkožnih injekcij, ki se odmerjajo glede na telesno težo bolnika enkrat ali dvakrat na dan.

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

Priporočeni nefarmakološki ukrepi: zdrav življenjski slog v smeri skrbi za ustrezno telesno težo, redno telesno dejavnost (npr. hoja), zadostno hidracijo. Ustrezna edukacija bolniku omogoči razumevanje in pomen rednega jemanja zdravila, ukrepov ob krvavitvah in ukrepov pred predvidenimi posegi. Pomembna je v preprečevanju zapletov, tromboemboličnih dogodkov in krvavitev.

Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze, objavljena 2016, so ovrednotena glede na rezultate raziskav tega področja.

V Tabeli 1 so prikazani izdatki za zdravila z NMH, poraba in tržni deleži po porabi DDD v obdobju zadnjega leta od januarja 2019 do decembra 2019.

Tabela 1: Zdravila z NMH, izdatki zanje, poraba ter tržni deleži po porabi DDD v obdobju zadnjega leta od januarja 2019 do decembra 2019:

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Število DDD	Tržni delež	Dosega najmanjši tržni delež
B01AB04	dalteparin	3.732.087	2.839.113	2.401.874	68,39	DA
B01AB05	enoksaparin	485.024	354.996	262.205	7,47	NE
B01AB06	nadroparin	2.097.397	1.541.555	848.143	24,15	NE
Skupna vsota		6.314.508	4.735.664	3.512.222	100,01	

Terapevtski pomen

V Sloveniji so dostopna (registrirana in razvrščena) vsa sodobna zdravila iz vseh podskupin za zdravljenje tromboembolije. V TSZ so uvrščena vsa zdravila z NMH v obliki napolnjenih injekcijskih brizg iz 2. člena tega sklepa, ki imajo enako terapevtsko indikacijo zdravljenje tromboemboličnih bolezni.

NMH imajo tudi naslednje indikacije:

- Profilaksa VTE bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilaksa VTE bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za VTE.
- Zdravljenje GVT in PE, razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
 - Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.

- Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).
- Zdravljenje akutne GVT in PE,
- nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju),
- podaljšano zdravljenje simptomatske VTE (proksimalna GVT in/ali PE) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom,
- preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco,
- preprečevanje VTE ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavev endoproteze kolka,
- tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj.
- Preprečevanje trombemboličnih zapletov, na primer:
 - v splošni ali ortopedski kirurgiji,
 - pri internističnih bolnikih z velikim tveganjem (respiratorna insuficienca in/ali okužba dihal in/ali srčno popuščanje), ki so hospitalizirani in se zdravijo v enoti intenzivne medicine.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo.
- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q.

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

Poraba NMH v Sloveniji je od leta 2010 na enaki ravni. V zadnjem letu je prejelo vsaj en recept za zdravila z NMH 43.018 zavarovancev.

Relativna terapevtska vrednost

NMH so skupina zdravil brez zelo pomembnih razlik v mehanizmu delovanja, učinkovitosti in varnosti. Imajo določene razlike v metabolizmu, farmakokinetiki in farmakodinamiki, vendar te ne vplivajo pomembno na njihovo klinično učinkovitost, zato je mogoče celotno skupino obravnavati enotno. Za posamezna zdravila je narejenih veliko študij, ni pa narejene študije, ki bi primerjala učinkovitost med NMH samimi, zato lahko sklepamo na njihovo primerljivo učinkovitost le na osnovi posrednih primerjav učinkovitosti v študijah.

Pri določanju terapevtske skupine so upoštevana vsa razvrščena zdravila z NMH, katerih enotna obravnava je možna za enako terapevtsko indikacijo: zdravljenje trombemboličnih bolezni.

Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ NMH, bodo določena v času vsakokratne določitve NPV za TSZ. Zdravila na dan 15. 1. 2020 so prikazana v Tabeli 3.

Razredi

Na podlagi četrtega odstavka 38. člena Pravilnika se lahko TSZ razdeli na razrede primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil (v nadaljnjem besedilu: razredi). TSZ NMH je razdeljena v sedem razredov zdravil. Razredi so oblikovani glede na primerljive odmerke za zdravljenje trombemboličnih bolezni.

Primerljivi odmerki

Primerljivi odmerki so določeni za enako terapevtsko indikacijo iz 2. člena tega sklepa. Učinkovine in primerljivi odmerki so navedeni v 3. členu tega sklepa.

Najmanjši tržni delež (tretji odstavek 38. člena Pravilnika, tabela 1): 25,0 % (3 učinkovine: $100/(3+1)$) dosega: dalteparin.

Zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja

Zdravila v TSZ NMH so skupina zdravil brez zelo pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti, farmacevtskih oblikah ali načinu uporabe, zato se med njimi določi kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil tisto zdravilo, ki dosega najmanjši tržni delež učinkovin zdravil iz 2. člena tega sklepa 25 % in z najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve NPV za to TSZ.

Dodana vrednost

Na podlagi šestega odstavka 38. člena Pravilnika se v primeru, če je v TSZ zdravilo, ki ima zaradi farmacevtske oblike v smislu načina uporabe ali kliničnih lastnosti v smislu učinkovitosti in varnosti prednost za zavarovano osebo, temu zdravilu določi dodana vrednost, izražena v odstotku cene primerljivega odmerka. V TSZ NMH se dodana vrednost 10 % določi:

- zdravilu z učinkovino nadroparin v jakosti 5.700 i.e., ki ima višji odmerek učinkovine, zaradi kliničnih lastnosti v smislu večje učinkovitosti.

Farmakoekonomski vidik

NMH so med najširše predpisanimi zdravili. Celotni izdatki zanje so v zadnjem letu znašali 6.314.508 evrov, izdatki OZZ pa 4.735.664 evrov.

Tabela 1 kaže podatke o njihovi porabi in izdatkih zanje. Glede na visoko porabo teh zdravil je farmakoekonomski vidik zelo pomemben, saj predstavljajo veliko finančno breme. Določitev terapevtske skupine je smiselna, ker so med njimi velike razlike v ceni. V Sloveniji so registrirana in razvrščena zdravila z NMH, in sicer na vmesno listo z oznako V* in omejitvijo predpisovanja. V Tabeli 2 so prikazana vsa zdravila z NMH z lastniškimi imeni v razredih s primerljivimi odmerki na dan 15. 1. 2020. Referenčna zdravila so označena krepko.

Tabela 2: Zdravila z NMH z lastniškimi imeni v razredih s primerljivimi odmerki na dan 15. 1. 2020.

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerek injekcijska brizga	Število primerljivih odmerkov	Dodana vrednost
Fragmin 2.500 ie/0,2ml inj. brizga 10x	dalteparin	1	1	10	1
Clexane 2.000 i.e. (20 mg/0,2 ml) razt.za inj. brizga 0,2 ml 10x	enoksaparin	1	1	10	1
FRAXIPARINE 2850 i.e.AXa/0,3 ml inj. brizga 10x	nadroparin	1	1	10	1

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerek injekcijska brizga	Število primerljivih odmerkov	Dodana vrednost
Fragmin 5.000 ie/0,2ml inj. brizga 10x	dalteparin	2	1	10	1
Clexane 4.000 i.e. (40 mg/0,4 ml) razt.za inj. brizga 0,4 ml10x	enoksaparin	2	1	10	1
FRAXIPARINE 3800 i.e.AXa/0,4 ml inj. brizga 10x	nadroparin	2	1	10	1
FRAXIPARINE 5700 i.e.AXa/0,6 ml inj. brizga 10x	nadroparin	2	1	10	1,1
Fragmin 7.500 ie/0,3ml inj. brizga 10x	dalteparin	3	1	10	1
Clexane 6.000 i.e. (60 mg/0,6 ml) razt.za inj. brizga 0,6 ml 10x	enoksaparin	3	1	10	1
FRAXIPARINE 7600 i.e.AXa/0,8 ml inj. brizga 10x	nadroparin	3	1	10	1
Fragmin 10.000 ie/0,4ml inj. brizga 10x	dalteparin	4	1	10	1
Clexane 8.000 i.e. (80 mg/0,8 ml) razt.za inj. brizga 0,8 ml 10x	enoksaparin	4	1	10	1
FRAXIPARINE 9500 i.e.AXa/1 ml inj. brizga 10x	nadroparin	4	1	10	1
Fragmin 12.500 ie/0,5ml inj. brizga 10x	dalteparin	5	1	10	1
Clexane 10.000 i.e. (100 mg/1 ml) razt.za inj. brizga 1 ml 10x	enoksaparin	5	1	10	1
FRAXIPARINE FORTE 11400 i.e.AXa/0,6 ml inj. brizga 10x	nadroparin	5	1	10	1
Fragmin 15.000 ie/0,6ml inj. brizga 10x	dalteparin	6	1	10	1
Clexane 12.000 i.e. (120 mg/0,8 ml) razt.za inj. brizga 0,8 ml 10x	enoksaparin	6	1	10	1
FRAXIPARINE FORTE 15200 i.e.AXa/0,8 ml inj. brizga 10x	nadroparin	6	1	10	1
Fragmin 18.000 ie/0,72ml inj. brizga 10x	dalteparin	7	1	10	1
Clexane 15.000 i.e. (150 mg/1 ml) razt.za inj. brizga 1 ml 10x	enoksaparin	7	1	10	1
FRAXIPARINE FORTE 19000 i.e.AXa/1 ml inj. brizga 10x	nadroparin	7	1	10	1

Zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja na podlagi cen primerljivih odmerkov zdravil je zdravilo (v Tabeli 2 označeno krepko), ki vsebuje učinkovino dalteparin, ki dosegata najmanjši tržni delež učinkovin zdravil iz 2. člena tega sklepa 25 % in ima najnižjo ceno primerljivega odmerka v času vsakokratne določitve NPV za to TSZ.

Prihranki

Določitev NPV za TSZ NMH bo prinesla za 551.382 evrov celotnih prihrankov in 385.967 evrov prihrankov iz OZZ na letni ravni, kar znaša 8,73 % celotne vrednosti receptov in 8,15 % vrednosti receptov OZZ. V Tabeli 3 so ocenjeni prihranki na letni ravni, upoštevajoč vse navedene parametre.

Tabela 4: Zdravila z NMH in prihranki na letni ravni:

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Celotni prihranek z DDV	Prihranek OZZ z DDV	Celotni prihranek kot delež celotnih izdatkov za zdravila v %	Prihranek OZZ kot delež OZZ izdatkov za zdravila v %
B01AB04	dalteparin	3.732.087	2.839.113	0	0	0	0
B01AB05	enoksaparin	485.024	354.996	4.761	3.333	0,98	0,94
B01AB06	nadroparin	2.097.397	1.541.555	546.621	382.634	26,06	24,82
Skupna vsota		6.314.508	4.735.664	551.382	385.967	8,73	8,15

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

Podatki in ocene iz referenčnih virov:

1. SPC-ji vseh v TSZ vključenih zdravil
2. Matija Kozak, Monika Štalc, Gregor Tratar, Mateja Kaja Ježovnik, Mišo Šabovič, Alenka Mavri, Ivan Žuran, Aleš Blinc, Tjaša Vižintin Cuderman, Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze, Zdrav Vestn. 2016; 85: 443–57
3. J Clin Oncol. 2009 Oct 10; 27(29): 4919–4926. Published online 2009 Aug 31. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action; Alok A. Khorana, Michael B. Streiff, Dominique Farge, Mario Mandala, Philippe Debourdeau, Francis Cajfinger, Michel Marty, Anna Falanga, and Gary H. Lyman
4. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary; Afshari, Arash; Ageno, Walter; Ahmed, Aamer; Duranteau, Jacques; Faraoni, David; Kozek-Langenecker, Sibylle; Llau, Juan; Nizard, Jacky; Solca, Maurizio; Stensballe, Jakob; Thienpont, Emmanuel; Tsiridis, Eleftherios; Venclauskas, Linas; Samama, Charles, Marcfor the ESA VTE Guidelines Task Force; European Journal of Anaesthesiology: February 2018 - Volume 35 - Issue 2 - p 77–83
5. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence); A. Nicolaidis, J. Fareed, A. K. Kakkar; First Published March 25, 2013; <https://doi.org/10.1177/1076029612474840>
6. Prevention and treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: Clinical implications of the recent European guidelines; Paolo Prandoni; Thrombosis Journal 2008; <https://doi.org/10.1186/1477-9560-6-13>; Prandoni; licensee BioMed Central Ltd. 2008
7. European practice guidelines: Thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia; Tryba, Michael. Regional Anesthesia and Pain Medicine, suppl. Neuraxial Anesthesia and Antocoagulation; Secaucus Vol. 23, Iss. 6, (Nov/Dec 1998): 178.

8. Low Molecular Weight Heparin: Biochemistry, Pharmacology, Perioperative Prophylaxis Regimens, and Guidelines for Regional Anesthetic Management; Horlocker, Terese T. MD; Heit, John A. MD; Anesthesia & Analgesia: October 1997 - Volume 85 - Issue 4 - p 874-885
9. Venous thromboembolism (VTE) in Europe; The number of VTE events and associated morbidity and mortality; Alexander T. Cohen, Giancarlo Agnelli, Frederick A. Anderson, Juan I. Arcelus, David Bergqvist, Josef G. Brecht, Ian A. Greer, John A. Heit, Julia L. Hutchinson, Ajay K. Kakkar, Dominique Mottier, Emmanuel Oger, Meyer-Michel Samama, Michael Spannagl, for the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE); Thromb Haemost 2007; 98(04): 756-764
10. Štajer D., Akutna pljučna tromboembolija; Med Razgl. 2012; 51: 447–59.
11. Venska tromboembolija, Bolezni ven, Brošura društva za zdravje srca in ožilja Slovenije

Posvet s stroko

TSZ NMH je bila predstavljena KO za žilne bolezni UKC Ljubljana, dne 25. 3. 2019, ko so bile usklajene vse strokovne dileme.

Mnenje Komisije za razvrščanje zdravil na listo:

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

TSZ NMH je komisija obravnavala na svoji 8/2019 redni seji, dne 5. 12. 2019. Komisija se je seznanila s predlogom TSZ in mnenjem KO za žilne bolezni UKC Ljubljana. Na osnovi vsega navedenega je sprejela sklep, da se TSZ NMH predloži Upravnemu odboru Zavoda v sprejem.

Pripravljen predlog TSZ NMH je bil poslan v vednost tudi farmacevtskim družbam. Od njih je Zavod prejel nekaj splošnih stališč in pripomb.

Za pripravo predloga Sklepa o določitvi TSZ NMH za obravnavo na UO, so bili narejeni izračuni z novjšimi podatki.