АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ В РЕЗУЛТАТ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕСЕНЦИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ С НОВИ AT_1 РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ

М. Димитрова, М. Донева и Г. Петрова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

AN ANALYSIS OF BUDGETARY IMPACT FOLLOWING TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION WITH NOVEL AT_1 RECEPTOR ANTAGONISTS

M. Dimitrova, M. Doneva and G. Perova

Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме. *Есенциалната хипертония е едно от основните предизвикателства пред световното здравеопазване не само в клиничен, но и в икономически аспект. Настоящият фармакоикономически анализ оценява лечението на есенциална хипертония с нови AT_1 рецепторни антагонисти – група лекарствени продукти, които основно се използват за лечението на хипертония. Изчислени са месечните и годишните разходи за лечение с AT_1 рецепторни антагонисти за един пациент. Разходите за лечение с новорегистрирания за България AT_1 рецепторен антагонист Azilsartan medoxomil са сравнени с разходите за текущата терапия с по-стари представители на тази лекарствена група – Losartan, Telmisartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan. Тъй като лечението на есенциална хипертония с AT_1 рецепторни антагонисти се реимбурсира частично от НЗОК, фармакоикономическата оценка цели да покаже как ще се отрази на бюджета включването на новия за България AT_1 рецепторен антагонист Azilsartan medoxomil.*

Ключови думи: *есенциална хипертония, нови AT_1 рецепторни антагонисти, Azilsartan medoxomil*

Summary. *Essential hypertension is one of the major challenges to the international healthcare not only in clinical but – in economic aspect also. This pharmacoeconomic analysis evaluates the therapy of essential hypertension with novel AT_1 receptor antagonists – a group of medicinal products widely used in the treatment of hypertension. The monthly and yearly costs of AT_1 receptor antagonist therapy per patient are calculated. The cost of treatment with the newly registered in Bulgaria AT_1 receptor antagonist Azilsartan medoxomil is compared with the cost of treatment with the current therapy with other representatives of the so called "sartan" group – losartan, telmisartan, irbesartan, candesartan, eprosartan. As the treatment of essential hypertension with AT_1 receptor antagonists is partially reimbursed by the National Health Insurance Fund (NHIF) the main purpose of this pharmacoeconomic analysis is to show how the therapy with the novel AT_1 receptor antagonist Azilsartan medoxomil would impact the budget of NHIF.*

Kew words: *essential hypertension, novel AT_1 receptor antagonists, Azilsartan medoxomil*

Въведение

Артериалната хипертония все още е едно от основните предизвикателства пред световното здравеопазване и продължава да бъде нарастващ проблем – над 1,5 млрд. души страдат от хипертония. Голяма част от пациентите с артериална хипертония все още не получават адекватно лечение и не могат да достигнат до прицелните стойности на артериалното налягане [1]. Един от трима възрастни в световен мащаб страда от повишено кръвно налягане – състояние, което е причина за повече от половината смъртни

случаи от инфаркт (51%) и сърдечно-съдово заболяване (45%) [2].

Независимо че в много страни достъпът до лечение е добър и хипертонията е под контрол, все още контролът не навсякъде е адекватен както поради недостиг на лекарства, така и поради неправилна употреба, недостатъчно обучение на пациентите и други фактори [2].

В България около 65% от смъртните случаи се дължат на сърдечно-съдови заболявания и близо 2 млн. души страдат от хипертония. AT_1 рецепторните антагонисти, т.нар. сартани, са група лекарствени продукти, които спадат към относително новите поколения лекарства за лечение на хипертония. Те блокират ангиотензин II AT_1 рецепторите.

Основните представители на тази група са Losartan, Telmisartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan. Те се различават по афинитет към рецепторите, време на полуживот и степен на контрол върху кръвното налягане. В началото на 2011 г. *Агенцията по безопасност на лекарствата и храните* (FDA) в САЩ разрешава за употреба при лечение на хипертония нов AT_1 рецепторен антагонист – Azilsartan medoxomil. Той е продръг, който бързо се метаболизира до активния метаболит Azilsartan. Отличава се с много висока селективност към AT_1 рецепторите, време на полуелиминиране близо 12 часа и бионаличност около 60%. През декември 2011 г. Azilsartan medoxomil получава разрешение за употреба и в Европа.

В клинично проучване е доказано, че Azilsartan има по-висок афинитет към рецепторите и по-бавна дисоциация от рецепторите в сравнение с другите AT_1 рецепторни блокери – Olmesartan, Telmisartan, Valsartan и Irbesartan, което подсилва и удължава неговия антихипертензивен ефект [3].

Настоящият фармакоикономически анализ оценява въздействието на новия AT_1 рецепторен блокер Azilsartan (Edarbi) върху бюджета на НЗОК при включването му в списъка на реимбурсираните лекарства в България.

Материал и методи

Анализ на литературни данни

Проведено е литературно проучване на данните от рандомизирани клинични проучвания с AT_1 рецепторните блокери с оглед установяване на сравнителни проучвания за ефикасността на сартаните. Идентифицирани са и са сравнени данните от три клинични проучвания.

Анализ на разходите

За разрешените за употреба сартани в България са изчислени разходите за терапия на пациент за месец, 6 седмици, 16 седмици, 24 седмици и една година. Това е времето на провеждане на трите клинични проучвания.

Анализ разход/ефективност

Разходите за терапия за периода на проследяване от клиничните проучвания са съпоставени с процента пациенти, постигнали целеви стойности на кръвното налягане от същите клинични проучвания при отделните AT_1 агонисти. Изчислено е съотношението разход/ефективност и продуктите са подредени по тяхната стойностна ефективност, т.е. по разходите за един пациент с постигнати целеви нива на кръвното налягане за периода на лечение.

Резултати

Резултати от анализа на публикуваните клинични проучвания за терапевтичната ефикасност на AT_1 рецепторните блокери

Прегледът на публикуваната литература относно ефикасността на най-новия AT_1 рецепторен блокер Azilsartan спрямо другите представители на групата установява три големи проучвания – две спрямо Valsartan и Olmesartan и едно спрямо Candensartan, публикувано през 2012 г.

24-седмично рандомизирано, двойносляпо проучване с 984 пациенти с хипертония в I или II фаза, сравнява Azilsartan и Valsartan. Пациентите са разделени в три групи – първата приема 20 mg Azilsartan, титриран до 40 mg; втората – 40 mg Azilsartan, титриран до 80 mg, и третата – 80 mg Valsartan, титриран до максимум 320 mg. Основният критерий за оценка е промяната от начални стойности до 24 седмици в средните дневни стойности на систолното кръвно налягане. Оценен е също така и профилът на безопасност на двата лекарствени продукта. Резултатите от проучването по-

казват, че Azilsartan води до статистически значимо по-добро повлияване (с около 10% по-добър отговор към лечението) на кръвното налягане в сравнение с максималната доза на Valsartan и е с по-добър профил на безопасност [4].

Друго проучване, проведено в 141 клинични центъра в Перу, САЩ и Мексико, включва 1291 пациенти, които са рандомизирани да получават 40 mg Azilsarntan, 80 mg Azilsartan, 320 mg Valsartan и 40 mg Olmesartan. Основният критерий за оценка е намаляване на средните дневни стойности на систолното кръвно налягане, клинично измерено, а второстепенни – понижаване на диастолното кръвно налягане – амбулаторно и клинично измерено.

Резултатите показват, че Azilsartan в доза от 80 mg повлиява по-добре систолното кръвно налягане в сравнение с максималната доза Valsartan и Olmesartan, а в доза от 40 mg е също толкова ефективен, колкото и 40 mg Olmesartan и е с по-добър профил на безопасност [5].

Тези две проучвания потвърждават профила на безопасност и ефикасността от приложението на Azilsartan като по-добри от тези на Valsartan и Olmesartan дори при техните максимални дози.

Проучване, проведено в Япония, сравнява по ефикасност и безопасност Azilsartan в дози от 20 до 40 mg в еднократен дневен прием при форсирано титриране с Candensartan в дози от 8 до 12 mg веднъж дневно. Candensartan е най-често предписваният AT_1 блокер в Япония, а максималната разрешена доза е 12 mg. В проучването са включени 622-ма пациенти с есенциална хипертония I и II фаза. Проучването е фаза III, рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, контролирано, с продължителност 16 седмици. Основният критерий за оценка е промяната от началните стойности в диастолното кръвно налягане, измерено в седнало положение на 16-ата седмица. Резултатите от проучването показват, че Azilsartan в дози от 20 до 40 mg води до статистически значимо по-добро понижаване на систолното и диастолното кръвно налягане през целия период на проучване в сравнение с Candesartan. Освен това в групата на Azilsartan процентът пациенти с по-добър контрол още на 8-ата седмица (преди повишаване на дозата) е по-голям, отколкото в групата на Candesartan [6].

Разходи за лечение на есенциална хипертония с AT_1 рецепторни антагонисти

Разходите за лечение, пресметнати на база дефинирана дневна доза за месец и годишна терапия с разрешените за употреба и включени в позитивния лекарствен списък AT_1 рецепторни антагонисти, са представени на табл. 1.

Разходите варират от 4,90 лв. до 27,60 лв. за месечна терапия и от 59 лв. до 330 лв. за едногодишен терапевтичен курс. Месечните разходи с Azilsartan medoxomil варират от 26 лв. до 52 лв. и от 316 лв. до 633 лв. за 1 година.

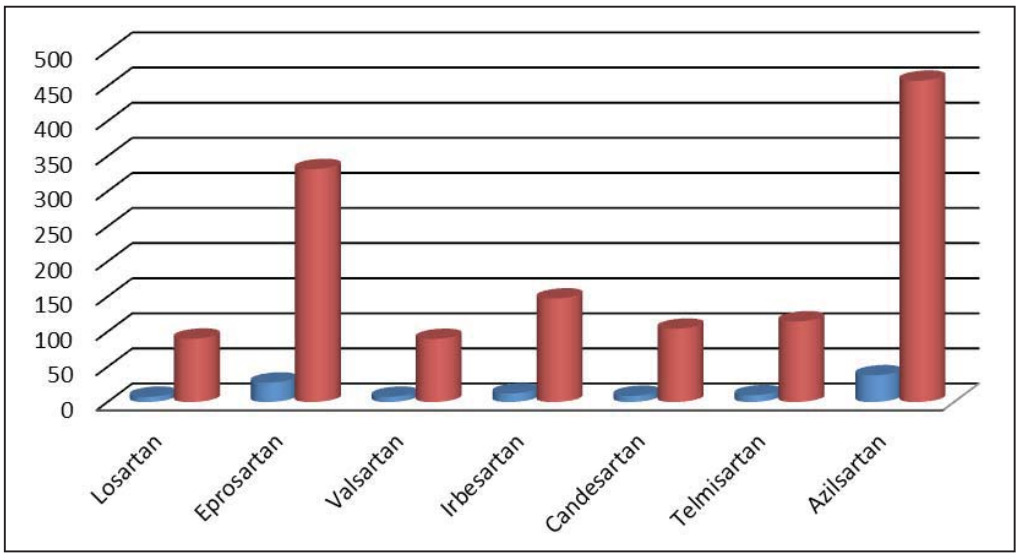
Средномесечните и годишните разходи за терапия са в последователността Azilsartan, Eprosartan, Irbesartan, Telmisartan, Candesartan, Losartan Valsartan – (фиг. 1).

Разходите за лечение с Azilsartan medoxomil са по-високи от тези с останалите лекарствени продукти, но изхождайки от резултатите от публикуваните клинични проучвания, Azilsartan е с по-добра ефикасност и по-добър контрол на кръвното налягане спрямо Valsartan и Candesartan. Нещо повече, Azilsartan е последно поколение AT_1 блокер и е със значително по-висока селективност към рецепторите спрямо останалите AT_1 блокери, както се вижда от цитираните клинични проучвания.

По отношение на разходите за лечение с Eprosartan, те са сравними и дори по-високи от тези при лечение с Azilsartan.

Таблица 1. Разходи за лечение за 1 месец и 1 година с AT_1 рецепторните антагонисти, изчислени на база дефинирана дневна доза

Международно непатентно наименование (INN)	**Препоръчителна днева доза** (DDD) **по КХП**	**Цена на производител (лв. без ДДС)**	**Брой** DDD **в една опаковка**	**Цена на** 1 DDD **(лв. без ДДС)**	**Цена на** 1**-месечен терапевтичен курс на база брой** DDD **в** 1 **опаковка (лв. без ДДС)**	**Цена на** 1**-годишен терапевтичен курс на база брой** DDD **в** 1 **опаковка (лв. без ДДС)**
Losartan						
Losartan	50 mg	4.6	28	0.16	4.93	59.14
Losartan	50 mg	5.87	30	0.20	5.87	70.44
Losartan	50 mg	7.96	30	0.27	7.96	95.52
Losartan	50 mg	6.45	30	0.22	6.45	77.40
Losartan	50 mg	7.39	30	0.25	7.39	88.68
Losartan	50 mg	5.73	30	0.19	5.73	68.76
Losartan	50 mg	9	28	0.32	9.64	115.71
Losartan	50 mg	12.13	30	0.40	12.13	145.56
Eprosartan						
Eprosartan	600 mg	25.8	28	0.92	27.64	331.71
Valsartan						
Valsartan	80 mg	20.93	56	0.37	11.21	134.55
Valsartan	80 mg	14.67	56	0.26	7.86	94.31
Valsartan	80 mg	13.69	56	0.24	7.33	88.01
Valsartan	80 mg	8.8	28	0.31	9.43	113.14
Valsartan	80 mg	14.67	56	0.26	7.86	94.31
Valsartan	80 mg	11.66	56	0.21	6.25	74.96
Valsartan	80 mg	9.8	56	0.18	5.25	63.00
Valsartan	80 mg	13.9	60	0.23	6.95	83.40
Valsartan	80 mg	9.7	56	0.17	5.20	62.36
Irbesartan						
Irbesartan	150 mg	9.97	28	0.36	10.68	128.19
Irbesartan	150 mg	19.97	56	0.36	10.70	128.38
Irbesartan	150 mg	19.9	30	0.66	19.90	238.80
Irbesartan	150 mg	29.9	60	0.50	14.95	179.40
Irbesartan	150 mg	9.31	28	0.33	9.98	119.70
Irbesartan	150 mg	13.98	56	0.25	7.49	89.87
Candesartan						
Candesartan	8 mg	17.27	28	0.62	18.50	222.04
Candesartan	8 mg	21.08	56	0.38	11.29	135.51
Candesartan	8 mg	13.1	60	0.22	6.55	78.60
Candesartan	8 mg	16.23	120	0.14	4.06	48.69
Candesartan	8 mg	11.34	28	0.41	12.15	145.80
Candesartan	8 mg	14.08	56	0.25	7.54	90.51
Candesartan	8 mg	11.05	30	0.37	11.05	132.60
Candesartan	8 mg	13.1	60	0.22	6.55	78.60
Candesartan	8 mg	11.05	30	0.37	11.05	132.60
Candesartan	8 mg	13.1	60	0.22	6.55	78.60
Candesartan	8 mg	16.23	120	0.14	4.06	48.69
Candesartan	8 mg	11.05	30	0.37	11.05	132.60
Candesartan	8 mg	12.48	60	0.21	6.24	74.88
Candesartan	8 mg	12.5	60	0.21	6.25	75.00
Candesartan	8 mg	10.72	28	0.38	11.49	137.83
Candesartan	8 mg	13.2	56	0.24	7.07	84.86
Candesartan	8 mg	23.63	112	0.21	6.33	75.95
Telmisartan						
Telmisartan	40 mg	14.86	28	0.53	15.92	191.06
Telmisartan	40 mg	6.96	28	0.25	7.46	89.49
Telmisartan	40 mg	7.49	28	0.27	8.03	96.30
Telmisartan	40 mg	14.96	56	0.27	8.01	96.17
Telmisartan	40 mg	17.47	60	0.29	8.74	104.82
Telmisartan	40 mg	17.41	60	0.29	8.71	104.46
Telmisartan	40 mg	14.9	60	0.25	7.45	89.40
Telmisartan	40 mg	13.03	30	0.43	13.03	156.36
Telmisartan	40 mg	17.49	60	0.29	8.75	104.94
Azilsartan						
Azilsartan	40 mg	24,64	14	1,76	52,80	633,60
Azilsartan	40 mg	32,85	28	1,17	35,20	422,36
Azilsartan	40 mg	49,29	56	0,88	26,41	316,86



Фиг. 1. Средномесечни и годишни разходи за лечение с AT_1 блокери

Резултати от анализа разход/ефективност

И в трите клинични проучвания, които са с различна продължителност, Azilsartan е с по-добри терапевтични резултати, а именно постигнат е по-добър контрол над кръвното налягане при по-голям процент пациенти в сравнение с лечението с Valsartan и Candesartan – табл. 2. Този междинен резултат е използван за определяне на съотношението *разход за единица резултат* (CER) и ранжиране на AT_1 рецепторните антагонисти, които са включени в кръстосаните клинични проучвания.

Съотношението разход/резултат (CER), представено като разходи за единица резултат, е показано на табл. 3 за всички времеви периоди на проучването.

Таблица 2. Анализ разход/ефективност на лечението на хипертония с AT_1 блокери

Проучване	Дозов режим	Разходи за месечна терапия (лв.)	Разходи за 6 седмици (лв.)	Разходи за 16 седмици (лв.)	Стойност за 24 седмици	Резултат на 6-ата седмица	Резултат на 16-ата седмица	Резултат на 24-ата седмица
Sica et al. 2011	Azilsartan 40 mg	32.85			197.1			0.56
	Azilsartan 80 mg	49.29			295.74			0.59
	Valsartan 320 mg	29.51			177.06			0.47
White et al. 2011	Azilsartan 40 mg	32.85	49.28			Няма данни		
	Azilsartan 80 mg	49.29	73.94			0.58		
	Valsartan 320 mg	29.51	44.27			0.49		
Rakugi et al. 2012	Azilsartan 40 mg	32.85		131.40			0.52	
	Candesartan 12 mg	18.12		72.48			0.34	

Таблица 3. Съотношение разход/резултат

Лекарствена терапия	CER (6 седмици)	CER (16 седмици)	CER (24 седмици)
Azilsartan 40 mg	Няма данни	252.69	351.96
Azilsartan 80 mg	127.48	Няма данни	501.25
Valsartan 320 mg	90.35		376.72
Candesartan 12 mg		213.18	

Данните от табл. 3 могат да бъдат интерпретирани по следния начин: на 6-ата седмица от лечението с Valsartan 320 mg този продукт е с най-ниски разходи за пациент с постигнати целеви стойности на кръвното налягане, следвано от лечението с Azilsartan 80 mg, но при продължаване на лечението до 24 седмици, стойностно ефективно се оказва лечението с Azilsartan 40 mg (това е и препоръчаната дневна доза по КХП), чиито разходи са 351.96 лв. за единица резултат на 24-ата седмица, а разходите с Valsartan се повишават то 376.72 лв., тъй като дългосрочните резултати при Azilsartan са по-добри.

По отношение на сравнението с Candesartan на 16-ата седмица лечението с Azilsartan 40 mg струва 252.69 лв. за единица резултат срещу 213.18 лв. за Candesartan, но резултатите от клиничното проучване показват, че с Azilsartan се постига по-добър контрол над систолното и диастолното кръвно налягане и това предполага, че при по-продължителен период от време лечението с Azilsartan ще доведе до повече спестявания.

Заключение

Azilsartan medoxomil (Edarbi) е ново поколение AT_1 рецепторен блокер, който се отличава от останалите AT_1 рецепторни блокери, налични на фармацевтичния пазар, по по-високата селективност спрямо AT_1 рецепторите, по-бавната дисоциация от тях и съответно по-добрия контрол над кръвното налягане спрямо Valsartan и Candesartan, както се установява от клиничните проучвания.

Анализът разход/ефективност върху данните от клиничните проучвания показа, че спрямо Valsartan, и то приложен в максимална доза, Azilsartan, приложен в доза от 40 mg при период на проследяване от 24 седмици, е стойностно ефективна алтернатива. Спрямо Candesartan лечението на 16-ата седмица от терапията с Azilsartan е стойностно ефективна алтернатива.

В заключение, лечението на есенциална хипертония с новия AT_1 рецепторен антагонист Azilsartan е стойностно ефективна алтернатива и може да доведе до спестявания за здравната система при по-продължителен период поради по-добра терапевтична ефикасност и добър профил на безопасност.

Библиография

1. http://www.hypertensionleaguebg.info/main_page.html
2. World health statistics, 2012.
3. Ojima, M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. – J. Pharmacol. Exp. Ther., **336**, 2011, 801-808.
4. Sica, D. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. – J. Clin. Hypertens., **13**, 2011, № 7.
5. Sica, D. et al. Effects on angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory on ambulatory and clinic blood pressure in patients in stages 1 and 2 hypertension. – Hypertension, 2012, 413-420.
6. Rakugi, H. et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: randomized, double-blind clinical study. – Hypertension Research, **35**, 2012, 552-558.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Мария Йорданова Димитрова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав" № 2
1000 София

✉ *Address for correspondence:*

Maria Yordanova Dimitrova
Faculty of Pharmacy
Medical University
2, Dunav, st.
1000 Sofia