

LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONOVÝ SYSTÉM

Posouzení farmakoterapeutické skupiny při pravidelné revizi úhrad

Dokument popisuje přístup Ústavu k předmětné farmakoterapeutické skupině při plánované revizi úhrad. Na základě tohoto rozboru budou zahájena správní řízení z moci úřední. V průběhu správních řízení zahájených na základě tohoto rozboru se mohou projevit další faktory rozhodné pro stanovení základní úhrady/bonifikace/druhé zvýšené úhrady apod., jejichž důsledek není v předkládaném návrhu předvídan.

Popis situace:

Posuzovaná skupina léčivých látek představuje svým farmakoterapeutickým rozsahem v souvislosti s incidencí a progresí kardiovaskulárních onemocnění jednu z nejvýznamnějších částí jak z hlediska indikačního tak z hlediska finančních nákladů. Dle Ústavu je spotřeba jednotlivých léčivých látek ze skupiny ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém (dále RAAS) tj. v tuto chvíli inhibitorů ACE a sartanů rostoucí. Pravděpodobně je to v souvislosti s nárůstem počtu léčených hypertoniků, s nárůstem počtu pacientů s chronickým srdečním selháním vzhledem ke stárnutí populace. Svou roli jistě sehraje i fakt, že se jedná o skupinu léčiv bez preskripčního a indikačního omezení (mimo eplerenon).

ATC		I-III/2005	IV-VI/2008	VII-IX/2008
C09AA01	kaptopril	2 173 569,00	2 346 879,00	2 033 014,00
C09AA02	enalapril	27 968 211,00	30 287 476,00	28 072 367,00
C09AA03	lisinopril	25 652 700,00	28 685 897,00	27 230 363,00
C09AA04	perindopril	112 221 412,00	126 961 450,00	119 094 707,00
C09AA05	ramipril	162 586 699,00	186 363 071,00	177 261 476,00
C09AA06	quinapril	7 837 800,00	8 220 260,00	7 652 583,00
C09AA08	cilazapril	17 900 434,00	17 339 051,00	15 838 826,00
C09AA09	fosinopril	19 613 835,00	22 514 430,00	19 886 980,00
C09AA10	trandolapril	22 920 141,00	26 291 102,00	24 454 511,00
C09AA11	spirapril	16 696 823,00	18 522 822,00	16 784 774,00
C09AA13	moexipril	1 035 043,00	960 940,00	851 630,00
C09AA16	imidapril	12 675 702,00	13 928 584,00	14 361 790,00
C09CA01	losartan	107 721 091,00	111 508 228,00	93 900 891,00
C09CA02	eprosartan	0,00	0,00	0,00
C09CA03	valsartan	4 888 562,00	6 227 982,00	6 438 366,00
C09CA04	irbesartan	0,00	0,00	0,00
C09CA06	kandesartan	0,00	0,00	13 787,00
C09CA07	telmisartan	36 306 145,00	44 882 742,00	48 065 582,00
C09CA08	olmesartan	0,00	0,00	0,00
C03DA01	spironolakton	20 771 071,00	24 580 172,00	24 917 179,00
C03DA04	eplerenon	190 203,00	200 969,00	247 623,00

Inhibitory ACE jsou lékem volby u hypertoniků mladších 55 let (National Institute for Health and Clinical Excellence; www.nice.org.uk). V případě jejich intolerance z důvodů vedlejších účinků jsou indikovány sartany (jejich antihypertenzní účinek je mírně nižší). V nedávné době byl registrován první inhibitor reninu – aliskiren, který je indikován pouze v léčbě hypertenze. Jeho antihypertenzní účinnost se jeví srovnatelná s inhibitory ACE a sartany. Další indikace jednotlivých níže uvedených látek vč. aliskirenu, spironolaktonu a eplerenonu jsou podrobně rozebrány dále.

Všechny registrované léčivé látky p.o. ovlivňující RAAS a s výjimkou inhibitorů reninu jsou začleněny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. do níže uvedených referenčních skupin. Vzhledem k farmakokinetickým parametrům byl quinapril přeřazen do skupiny krátkodobých inhibitorů ACE – 25/1. Inhibitor reninu - aliskiren bude vzhledem ke svému účinku posuzován samostatně.

Referenční skupina	Číslo referenční skupiny	ATC	Účinná látka
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu krátkodobě účinné p.o.	25/1	C09AA01	kaptopril
		C09AA02	enalapril
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu dlouhodobě účinné p.o.	25/2	C09AA03	lisinopril
		C09AA04	perindopril
		C09AA05	ramipril
		C09AA06	<i>quinapril*</i>
		C09AA08	cilazapril
		C09AA09	fosinopril
		C09AA10	trandolapril
		C09AA11	spirapril
		C09AA13	moexipril
		C09AA16	imidapril
antagonisté angiotenzinu II tzv. sartany p.o.	25/3	C09CA01	losartan
		C09CA02	eprosartan
		C09CA03	valsartan
		C09CA04	irbesartan
		C09CA06	kandesartan
		C09CA07	telmisartan
		C09CA08	olmesartan
antagonisté aldosteronu p.o.	25/4	C03DA01	spironolakton
		C03DA04	eplerenon
inhibitory reninu p.o.	není stanovena	C09XA02	aliskiren

* přeřazen do referenční skupiny 25/1

Farmakologický profil:

Farmakodynamické parametry:

Všechny léčivé látky sledované skupiny, tj. inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), antagonisté angiotenzinu II (ANG II), antagonisté aldosteronu a inhibitory reninu tlumí aktivitu osy renin – angiotenzin – aldosteron. Její hyperaktivita je spojena s rozvojem kardiovaskulárních chorob.

Mechanismus účinku inhibitorů ACE spočívá v kompetitivní a reverzibilní inhibici ACE, který je zodpovědný za metabolickou přeměnu neaktivního angiotenzinu I na vysoce aktivní angiotenzin II, který zejména svým silným vasokonstrikčním účinkem přímo ovlivňuje krevní tlak a rozvoj kardiovaskulárních chorob. Mechanismus účinku antagonistů angiotenzinu II - sartanů spočívá ve kompetitivní blokáde AT1 receptorů pro angiotenzin II, které jsou zodpovědné za téměř všechny významné účinky. Antagonisté aldosteronu brání vazbě aldosteronu na jeho mineralokortikoidní receptory, a tím jeho účasti na ovlivnění

tlaku krve a patofyziologii kardiovaskulárních chorob. Inhibitory reninu jeho blokadou brání konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II.

Farmakokinetické parametry:

Detailní farmakokinetické parametry jednotlivých látek ovlivňujících RAAS jsou uvedeny v platných SPC. V souvislosti s inhibitory ACE je třeba uvést, že angiotenzin konvertující enzym je z 90% deponován v tkáních (cévy, srdce, ledviny, mozek) a jen 10% je v plazmě. Z toho důvodu je velmi důležitá schopnost léčivých látek specificky ovlivňovat tkáňově deponovaný enzym. Prokázanou afinitu k tkáňovému ACE má moexipril, perindopril, quinapril, ramipril a trandolapril. Z hlediska dalších účinků při dlouhodobé léčbě je toto rozdělení na tkáňově selektivní a neselektivní velmi významné a je předpokladem nových studií (www.pubmed.com).

K členění inhibitorů ACE lze tedy přistupovat:

zohledněním klasických farmakokinetických parametrů tj. členění odpovídající daným RS – 25/1 a 25/2. Toto v praxi koresponduje se dvěma a více jednotlivými dávkami denně (kaptopril 3x denně, enalapril 1-2x denně) v případě RS 25/1 nebo celková denní dávka podaná 1x denně v případě RS 25/2. „Hraniční“ léčivou látkou z tohoto pohledu je quinapril, který je standardně podáván 1x denně a pouze při dávce vyšší než 20,00 mg/den je podáván ve dvou dílčích dávkách (www.sukl.cz; www.kardio-cz.cz). V rámci revize referenční skupiny 25/2 byl quinapril přeřazen do skupiny krátkodobých ACE inhibitorů z důvodu délky účinku odpovídající spíše kaptoprilu a enalaprilu.

Indikace:

Základní schválenou indikací inhibitorů ACE, sartanů, spironolaktonu a aliskirenu je hypertenze. Tato indikace jako jedna z hlavních faktorů rozvoje kardiovaskulárních chorob je považována za referenční z hlediska celkového posouzení všech látek mimo eplerenonu a spironolaktonu, které jsou zaměnitelné v terapii chronického srdečního selhání a primárního hyperaldosteronismu (tzv. Connova syndromu).

Referenční skupina	účinná látka	hypertenze	srdeční selhání	IM	diabetická nefropatie	CMP	ICHs	profylaxe KV smrti	edémy CHSS	Connův syndrom
inhibitory ACE	kaptopril	S	S	S	S					
	quinapril	S	S							
krátkodobé	enalapril	S	S	S						
inhibitory ACE dlouhodobé	lisinopril	S	S	S						
	perindopril	S	S	S		S	S	S		
	ramipril	S	S	S	S	S	S	S		
	cilazapril	S	S							
	fosinopril	S	S							
	trandolapril	S	S	S				S		
	spirapril	S	S							
	moexipril	S								
	imidapril	S	S							
antagonisté angiotenzinu II tzv. sartany	losartan	S	S		S	S				
	eprosartan	S								
	valsartan	S	S	S						
	irbesartan	S			S					
	kandesartan	S	S							

	telmisartan	S							
	olmesartan	S							
antagonisté aldosteronu	spironolakton	S						S	S
	eplerenon		S	S			S		S
inhibitory reninu	aliskiren	S							

Ramipril je považován za referenční látku v rámci inhibitorů ACE. Nejširší indikační spektrum antagonistů angiotenzinu II vykazuje losartan. Potenciální nová skupina inhibitorů reninu je v současné době zastoupena nově registrovanou látkou aliskirenem.

Inhibitory ACE a sartany jsou indikovány v prevenci nebo zpomalení progresu diabetické i nediabetické **nefropatie**. Publikované studie (zejména LIFE, RENAAL, OPTIMAAL, DETAIL) potvrzují srovnatelné účinky ve skupině inhibitorů ACE i sartanů.

Nově se objevují doklady potvrzující srovnatelné antiarytmické účinky inhibitorů ACE a sartanů v prevenci vzniku nebo recidivy **fibrilace síní** i úspěšnosti kardioverze (probíhající studie GISSI-AF s valsartanem a J-RHYTHM II s kandesartanem). Tato indikace není u nás dosud registrována.

Účinnost inhibitorů ACE u **srdečního selhání** hodnotí nedávno publikovaná metaanalýza, zahrnující 43 316 pacientů. Hodnotí mortalitu resp. její riziko u vysoce rizikových pacientů ≥ 65 let léčených různými typy inhibitorů ACE z důvodu srdečního selhání. Referenční látka ramipril (poměr rizika 1,00) byla porovnávána s následujícími inhibitory ACE a následující mírou rizika:

- Perindopril 0,90
- Fosinopril 0,92
- Lisinopril 0,95
- Quinapril 0,99
- **Ramipril 1,00**
- Cilazapril 1,00
- Enalapril 1,10
- Kaptopril 1,13

Z uvedené metaanalýzy vyplývá, že všechny hodnocené inhibitory ACE mimo enalaprilu a kaptoprilu mají srovnatelné účinky na celkovou mortalitu. Enalapril a kaptopril vykazují zvýšené riziko úmrtí o 10 resp. 13% v porovnání s ramiprilem.

Níže uvedené léčivé látky mají dostatek důkazů v indikaci **sekundární prevence** tzn. snížení mortality a morbidit u nemocných s přítomností ICHS, ICHDK, DM s orgánovými změnami nebo stav po CMP. Publikované klinické studie potvrzují účinnost u následujících léčivých látek:

- Ramipril – studie HOPE; na souboru 9541 nemocných nad 55 let prokázala snížení mortality, výskyt IM a CMP o 22% a snížení CMP o 32% v porovnání s placebem.
- Perindopril – studie EUROPA; na souboru 13655 pacientů nad 18 let prokázala snížení mortality, výskyt IM a CMP o 20%, dále byl snížen výskyt srdečního selhání o 39% a výskyt IM o 24% v porovnání s placebem. Efekt perindoprilu nebyl závislý na pohlaví, věku, komorbiditách ani další medikaci. Celková doba sledování byla 4,2 roku. Ve studii HYVET byl perindopril hodnocen s indapamidem, jako základní medikací na souboru 3845 pacientů ve věku nejméně 80 let a systolickým TK alespoň 160 mHg. Prokázalo se snížení nefatálních CMP o 30% a fatálních CMP o 39%, snížení celkové mortality o 21% a výskyt kardiovaskulární mortality o 21%. Výskyt srdečních

selhání byl snížen o 64%. Výsledkem bylo potvrzení benefitu indapamidu s anebo bez perindoprilu u hypertoniků nad 80 let.

- Trandolapril – studie PEACE; prokázala na souboru 8290 nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání snížení CMP o 24% a mortality o 11%. Průměrná doba sledování byla 4,8 roku.
- Telmisartan – studie ONTARGET; prokázala srovnatelný vliv na snížení IM, CMP a mortality v porovnání s referenčním ramiprilem.

Účinnost tkáňových inhibitorů ACE v sekundární prevenci potvrzuje i nedávno publikovaná metaanalýza 4 základních studií (HOPE, EUROPA, PEACE, QUIET) zahrnující 31 555 pacientů (Sandeep AS et al, 2007). Sledované inhibitory ACE signifikantně snižují riziko celkové mortality, kardiovaskulární mortality, akutního IM, nutnost invazivní koronární revaskularizace stejně jako riziko hospitalizace z důvodu srdečního selhání.

Terapeutická zaměnitelnost:

Inhibitory ACE začleněné v RS 25/1 a 25/2 jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci těchto RS z hlediska léčby hypertenze.

Sartany začleněné v RS 25/3 jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné z hlediska léčby hypertenze a jsou indikovány v druhé linii při intoleranci inhibitorů ACE.

Aliskiren je posuzován samostatně.

Antagonisté aldosteronu jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v terapii chronického srdečního selhání a primárního hyperaldosteronismu (Connův syndrom). Spironolakton je v terapii hypertenze určen ke kombinované léčbě s jinými antihypertenzivy a není tedy antihypertenzivem 1. linie. Je určen ke kombinované léčbě zejména hypertoniků s chronickým srdečním selháním. Eplerenon (omezení P) *aktuálně předepisuje kardiolog ve 2.volbě při doložené, klinicky závažné intoleranci spironolaktonu pouze jako doplněk standardní terapie u výrazně symptomatických nemocných s dysfunkcí levé komory (LVEF méně nebo rovno než 35%) a s klinickými známkami srdečního selhání po nedávno prodělaném infarktu myokardu.*

Všechny zmiňované léčivé látky a léčivé látky zahrnuté v uvedených RS mimo eplerenonu (viz výše) nejsou indikačně ani preskripčně omezeny.

Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky:

Denní dávky doporučené schválenými SPC a doporučené dávkování dle České společnosti pro hypertenzi jsou základem pro stanovení obvyklých denních terapeutických dávek jednotlivých léčivých látek (www.sukl.cz; www.kardio-cz.cz). V případě aliskirenu je základem pro stanovení obvyklé denní terapeutické dávky platné SPC a dosud publikované údaje (www.pubmed.com).

Referenční skupina	Účinná látka	DDD (mg/den)	ODTD (mg/den)	SPC (mg/den)	Dmax	Doporučení ČSH
inhibitory ACE	kaptopril	50,00	75,00	37,50 - 150,00	150,00	37,50 - 150,00
	quinapril	15,00	15,00	10,00 - 40,00	80,00	5,00 - 20,00
krátkodobé	enalapril	10,00	20,00	10,00 - 40,00	40,00	10,00 - 40,00
inhibitory ACE dlouhodobé	cilazapril	2,50	2,50	2,50 - 5,00	5,00	2,50 - 5,00
	fosinopril	15,00	20,00	10,00 - 40,00	40,00	10,00 - 20,00
	imidapril	10,00	10,00	5,00 - 20,00	20,00	5,00 - 20,00

	lisinopril	10,00	20,00	10,00 - 40,00	80,00	20,00 - 40,00
	moexipril	15,00	15,00	7,50 - 15,00	30,00	7,50 - 15,00
	perindopril arginin	4,00	5,00	5,00 - 10,00	10,00	5,00 - 10,00
	perindopril erbumin	4,00	4,00	4,00 - 8,00	8,00	4,00 - 8,00
	ramipril	2,50	5,00	2,50 - 5,00	10,00	2,50 - 10,00
	spirapril	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
	trandolapril	2,00	2,00	1,00 - 4,00	4,00	2,00 - 4,00
antagonisté angiotenzinu II	losartan	50,00	50,00	50,00 - 100,00	100,00	50,00 - 200,00
	eprosartan	600,00	600,00	600,00 - 1200,00	1200,00	600,00 - 1200,00
	valsartan	80,00	80,00	80,00 - 160,00	320,00	80,00 - 160,00
	irbesartan	150,00	150,00	150,00 - 300,00	300,00	150,00 - 300,00
	kandesartan	8,00	8,00	8,00 - 32,00	32,00	8,00 - 32,00
	telmisartan	40,00	40,00	20,00 - 80,00	80,00	40,00 - 80,00
	olmesartan	20,00	20,00	10,00 - 40,00	40,00	10,00 - 40,00
antagonisté aldosteronu	spironolakton	75,00	50,00	50,00 - 100,00	100,00	12,50 - 50,00
	eplerenon	50,00	50,00	25,00 - 50,00	50,00	50,00 - 100,00
inhibitory reninu	aliskiren	nv*	150,00	150,00 - 300,00	300,00	neuveдена

* neuvedena

Bonifikace:

Ústav navrhuje druhou zvýšenou úhradu pro ramipril, perindopril a trandolapril pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin, diabetem mellitus s orgánovými změnami či pacientů po cévní mozkové příhodě. Vzhledem k tomu, že výše základní úhrady referenční skupiny přesahuje výši druhé úhrady stanovené dle § 39 b odst. 6 zákona 48/1997 Sb., nelze tuto další zvýšenou úhradu aplikovat.

Proto Ústav při proběhlé revizi dlouhodobých ACEi bonifikoval perindopril, ramipril, trandolapril a telmisartan o 10 % oproti základní úhradě z důvodu účinnosti v sekundární prevenci doložené klinickými studiemi HOPE, EUROPA, PROGRESS, PEACE, INVEST a TRACE (snížení mortality a morbidit u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin, diabetem mellitus s orgánovými změnami či pacientů po cévní mozkové příhodě).

Bonifikace pro ostatní látky hodnocené v rámci této revizní zprávy není Ústavem navržena.

Zvýšená úhrada:

Ústav navrhuje zvýšenou úhradu pro eplerenon pro skupinu pacientů vymezenou v indikačním omezení. Pro druhou úhradu eplerenonu je kromě indikačního omezení stanoveno preskripční omezení.

Zvýšená úhrada pro ostatní látky hodnocené v rámci této revizní zprávy není Ústavem navržena.

Indikační omezení:

„Eplerenon je indikován při výskytu závažných nežádoucích účinků, které se objevily při léčbě spironolaktonem (tj. gynekomastie a impotence u mužů, poruchy menstruace a bolesti prsů u žen).“

„Aliskiren je indikován NEF, DIA, KAR, INT u pacientů s diabetem, hypertenzí a mikroalbuminurií, kteří jsou současně léčeni sartany a netolerují inhibitory ACE. Nedojde-li k poklesu albuminurie o $\geq 20\%$ po 6 měsících léčby, musí být léčba ukončena.“

Indikační omezení pro ostatní léčivé látky hodnocené v rámci této revizní zprávy není navrženo.

Preskripční omezení:

Eplerenon: E/INT, KAR, DIA

Aliskiren: E/NEF, DIA, KAR, INT

Preskripční omezení pro ostatní léčivé látky léčiv ovlivňujících RAAS není navrženo.

Shrnutí a navrhovaná opatření:

Na základě výše uvedených skutečností Ústav navrhuje:

- Přesun quinaprilu z RS 25/2 do 25/1 na základě farmakokinetických parametrů
- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady inhibitorů ACE je hypertenze – ODTD
- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady sartanů je hypertenze – ODTD
- Referenční indikací pro stanovení antagonistů aldosteronu je chronické srdeční selhání - ODTD
- Bonifikaci perindoprilu, ramiprilu, trandolaprilu a telmisartanu o 10 % oproti základní úhradě za zvýšenou účinnost
- Zvýšenou úhradu eplerenonu pro skupinu pacientů vymezenou v indikačním omezení (intolerance spironolaktonu).
- Indikační omezení pro eplerenon
- Preskripční omezení pro eplerenon a aliskiren

Vypracovala:

Dr. Lenka Paráková