

Κλινική Έρευνα

Ανάλυση Δημοσιευμένων Μελετών Οικονομικής Αξιολόγησης των Αναστολέων των Υποδοχέων Αγγειοτασίνης

ΚΩΣΤΑΣ ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ¹, ΕΥΓΕΝΙΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ², ΝΤΟΡΙΝΑ ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΥ³, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΡΕΖΕΡΑΚΟΣ⁴, ΝΙΚΟΣ ΜΑΝΙΑΔΑΚΗΣ⁵

¹Τομέας Οικονομικών Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας,

²York University, UK,

³Τμήμα Οικονομικών Υγείας, Boehringer Ingelheim Ελλάς,

⁴Κέντρο Εκπαίδευσης & Κατάρτισης, Δήμος Αθηναίων,

⁵Τομέας Οργάνωσης & Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας;

Λέξεις ευρετηρίου:
Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, υπέρταση, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
10 Φεβρουαρίου 2009
Ημερ. αποδοχής:
23 Φεβρουαρίου 2009

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Νίκος Μανιαδάκης

Εθνική Σχολή
Δημόσιας Υγείας
Λεωφόρος Αλεξάνδρας
196
115 22 Αθήνα, Ελλάδα
e-mail:
nmanidakis@nspg.gr

Εισαγωγή: Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η ανασκόπηση και ανάλυση της βιβλιογραφίας σχετικά με την οικονομική αξιολόγηση της χρήσης των αναστολέων των υποδοχέων αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) στη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης και της υπέρτασης οφειλόμενης σε σακχαρώδη διαβήτη

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων HEED (Health Economic Evaluations Database) του Βρετανικού Γραφείου για τα Οικονομικά της Υγείας καθώς και στη βάση NHS-EED (NHS Economic Evaluation Database) του Βρετανικού Εθνικού Συστήματος Υγείας. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι αγγλικοί όροι “losartan”, “irbesartan”, “valsartan”, “candesartan”, “olmesartan”, “telmisartan”, “eprosartan”, “primary hypertension” και “diabetes” και περιελήφθησαν άρθρα δημοσιευμένα μετά το 2001. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την οικονομική αξιολόγηση των ΑΥΑ για άλλες ενδείξεις (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ο.κ.), τις μελέτες σε πληθυσμούς ανηλίκων καθώς και τις έρευνες επιπολασμού της υπέρτασης που αναφέρονταν σε ειδικούς πληθυσμούς.

Αποτελέσματα: Από τις 63 μελέτες που ανακτήθηκαν, 35 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η πλειονότητα των μελετών αφορούσε την ιρβεσαρτάνη (16) και τη λοσαρτάνη (8). Η πιο συχνή μέθοδος ανάλυσης ήταν η ανάλυση κόστους-συνεπειών (48,6%), ακολουθούμενη από την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (37,1%). Για τις υπό σύγκριση θεραπείες, όλες οι αναλύσεις έδειξαν βελτιωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και μείωση του κόστους θεραπείας μεταξύ των ΑΥΑ και άλλων εναλλακτικών κλασικών θεραπειών. Η σταθερότητα των αποτελεσμάτων ελέγχθηκε με σειρά αναλύσεων ευαισθησίας, οι οποίες έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε κάθε περίπτωση. Τα αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να αναδείξουν με σαφήνεια πλεονέκτημα κάποιου συγκεκριμένου ΑΥΑ έναντι των εναλλακτικών στην συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, δεδομένου ότι οι μελέτες έπασχαν από ετερογένεια και ήταν δύσκολα συγκρίσιμες.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης συγκλίνουν στο ότι οι διαθέσιμοι ΑΥΑ αποτελούν μια επιλογή η οποία μειώνει το συνολικό κόστος και αυξάνει την κλινική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με άλλες συμβατικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με υπέρταση και συγγενείς καταστάσεις. Μεταξύ των διαθέσιμων ΑΥΑ δεν υπάρχουν σημαντικές εξακριβωμένες διαφορές, δεδομένου ότι ο σχεδιασμός των υπαρχουσών κλινικών και οικονομικών μελετών καθιστά δυσχερή την διαδικασία εύρεσης τέτοιων διαφορών.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 600 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από υπέρταση, μια νόσο η οποία ευθύνεται για 7,14 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).¹ Η υψηλή αρτηριακή πίεση θεωρείται ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για μια πλειάδα καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος κ.ά. ευθυνόμενα για εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο παγκοσμίως.²⁻⁴

Τα αποτελέσματα μεγάλου αριθμού διεθνών επιδημιολογικών μελετών δείχνουν ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης παρουσιάζει υψηλή διακύμανση.⁵⁻¹⁸ Με βάση τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης,⁸ ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη ανέρχεται στο 44,2%, κατά μέσο όρο, σχεδόν διπλάσιος από τον αντίστοιχο για τον Καναδά και τις ΗΠΑ (27,4% και 27,8%, αντιστοίχως). Δεδομένου ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα λόγω των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αυξηθεί στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, η εκτίμηση, ο έλεγχος και η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, θεωρούνται απαραίτητοι.

Η αντιυπερτασική αγωγή, τα οφέλη της οποίας έχουν τεκμηριωθεί από μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου κατά 40%, της στεφανιαίας νόσου κατά 25% και της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 50%, ιδιαίτερα στους πληθυσμούς μέσης και μεγάλης ηλικίας. Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων είναι διαθέσιμες για τη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών. Η διαφορά στο κόστος μεταξύ των νεότερων κατηγοριών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) και των παλαιότερων (β-αποκλειστές) είναι σε πολλές περιπτώσεις σημαντική και γίνεται ακόμα πιο σημαντική ως απόρροια του γεγονότος ότι τα καρδιαγγειακά φάρμακα αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% της φαρμακευτικής δαπάνης παγκοσμίως. Συνεπώς, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον στην οικονομική διάσταση της υγείας, εν γένει και την οικονομική αξιολόγηση της φαρμακοθεραπείας στην υπέρταση, ειδικότερα.

Παρόλα αυτά η οικονομική αξιολόγηση της φαρμακοθεραπείας στην υπέρταση συνδέεται με αρκετές μεθοδολογικές προκλήσεις. Οι κλινικές δοκιμές με αντικείμενο την υπέρταση είναι συχνά περιορισμένης διάρκειας και υπό το πρίσμα αυτό είναι

απαραίτητη η μοντελοποίηση (δημιουργία αναλυτικών μαθηματικών υποδειγμάτων) προκειμένου να πραγματοποιηθούν προβολές και να συνεκτιμηθούν τα μελλοντικά αποτελέσματα στο κόστος και την επιβίωση. Η εκτίμηση του μακροπρόθεσμου κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου ως αποτέλεσμα της υπέρτασης απαιτεί μεγάλες επιδημιολογικές σειρές, όπως για παράδειγμα η Framingham Study. Παρόλα αυτά, αυτού του είδους οι μελέτες δεν είναι εξαιρετικά σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της οικονομικής και κλινικής αποτελεσματικότητας φαρμάκων, γεγονός που καθιστά σημαντική την πρόσβαση σε δεδομένα κλινικών μελετών μεγάλης διάρκειας. Στα πλαίσια αυτά η μοντελοποίηση δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση και παρουσιάζει σοβαρές μεθοδολογικές δυσκολίες. Αρκετές φορές για παράδειγμα είναι εξαιρετικά επίπονη και δύσκολη η εκτίμηση των σχετικών κινδύνων για συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και η μείωση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ως αποτέλεσμα της θεραπείας. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση των δημοσιευμένων οικονομικών αξιολογήσεων που αφορούν στην χρήση των ΑΥΑ για τη θεραπεία της υπέρτασης, ιδιοπαθούς ή οφειλόμενης σε σακχαρώδη διαβήτη, σε ότι αφορά στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και στα αποτελέσματα των μελετών αυτών.

Μεθοδολογία

Για την πραγματοποίηση της μελέτης διενεργήθηκε εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων HEED (Health Economic Evaluations Database) του Βρετανικού Γραφείου για τα Οικονομικά της Υγείας και NHS-EED (National Health Service Economic Evaluation Database) του Βρετανικού ΕΣΥ. Οι βάσεις αυτές είναι διαθέσιμες στο Αντίστοιχο Κέντρο του Πανεπιστημίου York και στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του Cochrane Centre. Και στις δύο βάσεις έγινε αναζήτηση με χρήση της δραστηκής ουσίας όλων των διαθέσιμων ΑΥΑ και τα αποτελέσματα των αναζητήσεων αξιολογήθηκαν υπό το πρίσμα της παρούσας μελέτης.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι αγγλικές ονομασίες των διαθέσιμων ΑΥΑ, ήτοι “losartan”, “irbesartan”, “valsartan”, “candesartan”, “olmesartan”, “telmisartan”, “eprosartan”. Η ανασκόπηση περιέλαβε όλα τα άρθρα που δημοσιεύθηκαν από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Ιανουάριο του 2008. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την οικονομική αξιολόγηση της χρήσης ΑΥΑ για άλ-

λες ενδείξεις (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.), την μελέτη σε πληθυσμούς μη ενηλίκων, καθώς και τις μελέτες σε πολύ ειδικούς πληθυσμούς. Μετά το πέρας της ανασκόπησης, ένας έμπειρος ερευνητής εφάρμοσε τα προκαθορισμένα κριτήρια αξιολόγησης και των οικονομικών μελετών και τα αποτελέσματα εξάχθηκαν και εισήχθησαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Τα άρθρα εκτιμήθηκαν ως προς την ποιότητά τους από δύο ανεξάρτητους ερευνητές.

Αποτελέσματα

Από τις 63 αρχικά συλλεχθείσες μελέτες από την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, 35 ικανοποιούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Εξ αυτών η πλειονότητα αφορούσε την ιβεσαρτάνη (16), ακολουθούμενη από τη λοσαρτάνη (8). Ο πλήρης κατάλογος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Από την αναζήτηση δεν βρέθηκαν μελέτες οικονομικής αξιολόγησης της επροσαρτάνης.

Η πλειονότητα των μελετών είχε διεξαχθεί είτε σε Ευρωπαϊκό είτε σε Αμερικανικό υγειονομικό περιβάλλον υπό την οπτική του συστήματος υγείας ή του φορέα αποζημίωσης (δημόσιο ή ιδιωτικό φορέα ασφάλισης). Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τύπος αξιολόγησης ήταν η ανάλυση κόστους-συνεπειών (48,6%), ακολουθούμενη από την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (37,1%). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι εκτίμηση των αποτελεσμάτων στη βάση Ποιοτικώς Προσαρμοσμένων Ετών Ζωής (Quality Adjusted Life Years-QALYs) χρησιμοποιήθηκε σε μόλις 2 μελέτες.

Ολμεσαρτάνη

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, δυο (2) μελέτες που αφορούσαν την Ολμεσαρτάνη ανακτήθηκαν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Οι Saito και συν. (2005)¹⁹ αξιολόγησαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χρήσης ολμεσαρτάνης στην θεραπεία ήπιας προς μέτριας (mild-to-moderate) υπέρτασης σε Ιάπωνες ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη. Οι ερευνητές κατασκεύασαν ένα Μαρκοβιανό μοντέλο (Markov model) για την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας 6 θεραπευτικών σχημάτων: (α) αρχική θεραπεία με ΑΥΑ και ακόλουθη προσθήκη ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ) επί αποτυχίας της μονοθεραπείας, (β) αρχική μονοθεραπεία με ΑΔΑ και ακόλουθη προσθήκη ΑΥΑ

επί αποτυχίας, (γ) αρχική θεραπεία με ΑΥΑ και προσθήκη διουρητικού, (δ) αρχική θεραπεία με ΑΔΑ και προσθήκη διουρητικού, (ε) αρχική θεραπεία με διουρητικό και προσθήκη ΑΔΑ και (στ) αρχική θεραπεία με διουρητικό και προσθήκη ΑΥΑ. Μεταξύ των μη διαβητικών ασθενών, το προσδόκιμο επιβίωσης και το κόστος ήταν παρόμοια στα 6 σχήματα θεραπείας. Η ανάλυση, παρόλα αυτά, έδειξε ότι στις περιπτώσεις των υπερτασικών ασθενών με συνοδό διαβήτη, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της αρχικής θεραπείας με ολμεσαρτάνη και την προσθήκη ΑΔΑ ήταν σημαντικά καλύτερη, ως αιτία τόσο της αυξημένης επιβίωσης όσο και του χαμηλότερου κόστους, υπονοώντας ότι η εν λόγω θεραπευτική στρατηγική υπερείχε των υπολοίπων. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων επιβεβαιώθηκε με μονόπλευρη ανάλυση ευαισθησίας. Η έτερη μελέτη που ανακτήθηκε (Simons και συν. 2003²⁰) είναι μια πολλαπλή συγκριτική μελέτη των ΑΥΑ και θα αναλυθεί στη συνέχεια του παρόντος.

Τελμισαρτάνη

Από την ανασκόπηση προέκυψε μια (1) οικονομική αξιολόγηση με αντικείμενο την τελμισαρτάνη.²¹ Συγκεκριμένα αφορούσε μια ανάλυση κόστους-συνεπειών της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με 4 άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες – (υδροχλωροθειαζίδη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, αμλοδιπίνη) – για τη θεραπεία ασθενών με ήπια προς μέτρια υπέρταση χωρίς επιπλοκές. Η μελέτη διεξήχθη το 2001 στις ΗΠΑ. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο λήψης αποφάσεων (decision model) για την εκτίμηση του κόστους και των εκβάσεων (τον απαιτούμενο χρόνο για τη ρύθμιση της υπέρτασης και την πιθανότητα επιλογής ενός φαρμάκου ως αρχική θεραπεία) σε χρονικό ορίζοντα 15 μηνών. Το μοντέλο συμπληρώθηκε με δεδομένα από τη βιβλιογραφία καθώς και τη γνώμη ειδικών με κλινική εμπειρία. Η αξιολόγηση έδειξε ότι η τελμισαρτάνη μείωσε τον απαιτούμενο χρόνο για τη ρύθμιση της υπέρτασης και το κόστος θεραπείας, συγκρινόμενη με άλλες κοινές θεραπευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση ασθενών με ήπια προς μέτρια υπέρταση. Τα συμπεράσματα επιβεβαιώθηκαν με εκτενή ανάλυση ευαισθησίας.

Καντεσαρτάνη

Οι Fujikawa και συν το 2005²² πραγματοποίησαν μια συγκριτική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικό-

Πίνακας 1. Σύνοπτική παρουσίαση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Συντηρησιμότητα Χώρα	Πληθυσμιακή Μελέτη (Ασθενείς)	Μεθοδολογία Χρονικός Ορίζοντας	Τύπος Οικ. Αξιολόγησης Οπτική της Ανάλυσης	Αποτελέσματα	Κόστη	Οριακός δείκτης Αποτελεσματικότητας	Συμπεράσματα
ΟΑΜΕΣΑΡΤΑΝΗ				Προσδόκιμο Επιβίωσης: μεγαλύτερο σε ΑYA+AAA (με/ χωρίς διαβ.) / αδιαφ.: 17,38/17,07 έτη / γυναικες:20,06/19,47 έτη μικρότερο σε Δ+AAA (με/ χωρίς διαβ.) αν.: 17,33/16,8 έτη, γυν.: 19,97/19,03	Αναμενόμενο κόστος (εκ. JPY) υψηλότερο σε ΑYA+AAA (χωρίς διαβ.) αν./γυν.: 5.59/5.68 & ΑΔΑ+ΑYA (με διαβ.) αν./γυν.: 10,57/12,01	N/A	Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στην ομάδα ΑYA+ΑΔΑ ήταν υψηλότερη από τις ομάδες Δ+ΑΑΑ και ΑΔΑ+ΑYA, υπονοώντας ότι η εν λόγω στρατηγική υπερβίωσε.
ΒΑΣΑΣΑΡΤΑΝΗ				Ποιοτικά προσariumομένη επίβιωση: το πλέον άριστα της βιοαριστήρας αυξάνει με την πάροδο του χρόνου. Διαφορές έτος 1: 0,011 έτη έναντι έτους 8: 0,555 έτη	Το κόστος αυξήθηκε: λιγότερο για τους ασθενείς υπό βιοαριστήρας παρά το χρόνο. Διαφορά: έτος 1: \$1.006 έναντι έτους 8: \$32.412 (p<0,01)	Δείκτης κόστους/ QALY (βιοαριστήρας έναντι αμλοδιπίνης): έτος 1: \$12.444 έναντι 13.653 έτος 8: \$14.407 έναντι 21.332	Καμία ειδική σύσταση. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να συγκρίνει περαιτέρω τη χρήση των ΑYA
ΚΑΝΤΕΣΑΡΤΑΝΗ				Επίτευξη ΑΠ-στόχων(% ασθενών) συνδυασμός έναντι μονοθεραπείας: ΣΑ11 28,5% έναντι 17,2%, ΔΑΠ 40,8% έναντι 27,3% (p=0,0225 και p=0,0164, αντίστοιχα.)	Μέσο κόστος / ασθενή συνδυασμός έναντι μονοθεραπείας: JPY 29.943 έναντι JPY 33.182 Μέσο κόστος / ασθενή που πέτυχε ΑΠ-στόχο: JPY105.063 έναντι JPY 192.916	Η συνδυαστική θεραπεία (κοντασερτάνη + νιφεδιπίνη) υπερβίωσε	Η συνδυαστική θεραπεία με νιφεδιπίνη ελεγχόμενη απόδοσης και κωντασερτάνη χαμηλής δόσης (8 mg) υπερβίωσε έναντι της μονοθεραπείας με κωντασερτάνη για τη θεραπεία της υπέρτασης
TEAMESΑΡΤΑΝΗ				Χρόνος (μήνες) για τον έλεγχο της ΑΠ: ΑΔΑ 2,83 β-αποκαταστάς 3,04 ΑΜΕΑ 3,75, Διοφρητικό 3,41 Τελεμασερτάνη 2,73	Συνολικό κόστος USS: Τελεμασερτάνη 2.392, Διοφρητικό 2.057, β-αποκαταστάς 2.426, ΑΜΕΑ 2.838, ΑΔΑ 3.018	N/A	Η τελεμασερτάνη μείωσε τον απαιτούμενο χρόνο για τον έλεγχο της ΑΠ σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια υπέρταση
IPBESΑΡΤΑΝΗ				Έτη χωρίς ΝΑΤΣ: μάρτυρες 12,4, ιβρεσαρτάνη σε αρχικό στάδιο 14,4, ιβρ. σε προχωρημένο στάδιο 12,7, LY G / ασθενή: αρχικό στάδιο έναντι μάρτυρων 0,96, προχωρημένο έναντι μάρτυρων 0,05, αρχικό στάδιο έναντι προχωρημένου 0,92	Περαιτωτό κόστους / ασθενή (25 έτη): αρχικό στάδιο έναντι μάρτυρων USS11.922, προχωρημένο έναντι μάρτυρων USS3.252 αρχικό στάδιο έναντι προχωρημένου USS8.670	Η χρήση ιβρεσαρτάνης σε αρχικό στάδιο υπερβίωσε έναντι της χορήγησης σε προχωρημένο στάδιο και των μάρτυρων. Η χρήση σε προχωρημένο στάδιο υπερβίωσε των μάρτυρων επίσης	Το υπόδειγμα υποστήριξε τη χρήση ιβρεσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ2 και μικροαλβουμουρία (αρχικό στάδιο) ή νεφροπάθεια (προχωρημένο στάδιο) και έδειξε μείωση των θανάτων και αύξηση της αποτελεσματικότητας και στις δύο περιπτώσεις
Palmer, 2005 Ιαπωνία	Υπέρταση, με ή χωρίς την παρουσία διαβήτη, ηλικία ≥55 έτη	Μετα-ανάλυση 30ς πληρωτής	Κόστους-συνειπειών 30ς πληρωτής	Έτη χωρίς ΝΑΤΣ: μάρτ. pεs 13,44 έναντι ιβρεσαρτάνης 15,66, LY G / ασθενή: μάρτυρες 11,53 έναντι ιβρεσαρτάνης: 12,37 διαφορά 0,84±0,15	Κόστους / ασθενή (25 έτη): μάρτυρες € 25.119 έναντι ιβρεσαρτάνης: €14.038 διαφορά €11.082	Η ιβρεσαρτάνη υπερβίωσε	Η προσθήκη ιβρεσαρτάνης στην τυπική θεραπεία ασθενών με διαβήτη, υπέρταση και μικροαλβουμουρία βρέθηκε ότι μειώνει την επίταση ΝΑΤΣ, αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μειώνει σε 50% την ισπανική υγειονομική περιμετρικότητα
Palmer, 2004 Ιαπωνία	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	ΜΜ για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 25 ετών	Κόστους-συνειπειών ESY	Χρόνος (έτη) μέχρι την εμφάνιση ΝΑΤΣ: ιβρεσαρτάνη 6,23 αμλοδιπίνη 6,82 μάρτυρες 6,88	Μέσο κόστους / ασθενή (στη διάρκεια ζωής): Ιβρεσαρτάνη 50.456 €, αμλοδιπίνη 64.129 €, μάρτυρες 58.088 € Περαιτωτό θάνατων (25 έτη): ιβρεσαρτάνη έναντι αμλοδιπίνης 13.673€, ιβρεσαρτάνη έναντι μάρτυρων 7.632€.	N/A	Η καλύτερη στην εμφάνιση ΝΑΤΣ σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ2 και νεφροπάθεια μέσω της χορήγησης ιβρεσαρτάνης οδήγησε σε μείωση του συνολικού κόστους και βελτιωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, συγκριτικά με την αμλοδιπίνη ή την τυπική αντιυπερτασική θεραπεία

Συνγγραφέας Χώρα	Πληθυσμός Μελέτης (Ασθενείς)	Μεθοδολογία Χρονικός Ορίζοντας	Τύπος Οικ. Αξιολόγησης Ορατική της Ανάλυσης	Αποτελέσματα	Κόστη	Οριακός δείκτης Αποτελεσματικότητας	Συμπεράσματα
Palmer, 2004 HB	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση των αποτελεσμάτων της IDNT σε χρονικό ορίζοντα 10 ετών	Κόστους-συνεπειών ΕΣΥ	Κέρδος σε προσδόκιμο επιβίωσης (έτη): Ιβρεσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης 0,07 έναντι μαρτίνων 0,21 έτη χωρίς NATE: ιβρεσαρτάνη 8,2 έναντι αμιλοδιπίνης 6,8	Μέσο κόστος: (10 έτη): Ιβρεσαρτάνη €20.882, Αμιλοδιπίνη €27.417 μάρτυρες €24.642. Μείωση του κόστους / ασθενή: Ιβρεσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης: €5.125, Ιβρεσαρτάνη έναντι μαρτίνων: €2.919	N/A	H θεραπεία ασθενών με υπέρταση, ΣΔ2 και νεφροπάθεια με ιβρεσαρτάνη έναντι της αμιλοδιπίνης και της τυπικής θεραπείας βρέθηκε ότι παρορίζεται το κόστος σε χρονικό ορίζοντα 10 ετών
Palmer, 2007 HB	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-συνεπειών ΕΣΥ	Έτη χωρίς NATE: μάρτυρες 12,25 έναντι χορήγηση σε αρχικό στάδιο 14,29 έναντι χορήγησης σε προχωρημένο στάδιο 12,47 Προσδόκιμο επιβίωσης (έτη): μάρτυρες 10,18 έναντι αρχικού 11,00 έναντι προχωρημένου 10,20 LYG: 0,83 επτάετων των μαρτίνων	Μέσο κόστος: ιβρεσαρτάνη σε αρχικό στάδιο €6.735 έναντι ιβρεσαρτάνη σε προχωρημένο €9.045 έναντι μαρτίνων €10.536 Περιτολιόλ διπανάσι / ασθενή: αρχικό έναντι προχωρημένου σταδίου €2.310 και αρχικό έναντι μαρτίνων €3.801	H ιβρεσαρτάνη υπέρτασης	H ιβρεσαρτάνη προβλέπεται ότι βελτιώνει την επιβίωση και μειώνει το κόστος σε ασθενείς με υπέρταση, ΣΔ2 και μικροαλβουμινουρία έναντι του μαρτίνων. Η θεραπεία με ιβρεσαρτάνη σε αρχικό στάδιο είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη θεραπεία σε προχωρημένο στάδιο
Coyle, 2004 Καναδάς	ΣΔ2, υπέρταση και προσαίνουρία	MM για την προσομοίωση των αποτελεσμάτων της IDNT σε χρονικό ορίζοντα 25 ετών	Κόστους-αποτελεσματικότητας 3ος πληρωτής	LYG: Ιβρεσαρτάνη: 6,82 (95% ΔΕ: 6,2 -7,44), Αμιλοδιπίνη 6,48 (95% ΔΕ: 5,9-7,06) Μάρτυρες: 6,40 (95% ΔΕ: 5,8-7,17)	Συνολικό κόστος: (Can\$): Ιβρεσαρτάνη 89.304, αμιλοδιπίνη 109.280, μάρτυρες 101.688	H ιβρεσαρτάνη υπέρτασης	H ανάλυση παρήγε ισχυρές ενδείξεις ότι η ιβρεσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του κόστους και αύξηση στη συγκράτηση επιβίωσης σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία
Coyle, 2007 Καναδάς	ΣΔ2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 25 ετών	Κόστους-αποτελεσματικότητας ΕΣΥ	LYG: Ιβρεσαρτάνη σε αρχικό στάδιο έναντι σε προχωρημένο: 0,45 Ιβρεσαρτάνη σε αρχικό στάδιο έναντι μαρτίνων: 0,62	Περιτολιόλ διπανάσι (Can \$): Ιββ αρχικού σταδίου έναντι προχωρημένου \$54.100, Ιβρεσαρτάνη αρχικού σταδίου έναντι μαρτίνων (τυπικής θεραπείας) \$68.400	N/A	H χρήση ιβρεσαρτάνης σε αρχικό στάδιο της θεραπείας ασθενών με υπέρταση και ΣΔ2 είναι αποτελεσματική και μειώνει το κόστος. Όσο νεότερα προστεθεί στη θεραπεία τόσο μεγαλύτερα είναι τα οφέλη από πλευράς καθυστέρησης της εμφάνισης NATE και περιτολιόλ στις διατάξεις: υπέρτασης
Palmer, 2006 Ελλάδα	ΣΔ2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 25 ετών	Κόστους-συνεπειών 3ος πληρωτής	Προσδόκιμο επιβίωσης (έτη): μάρτυρες 9,80 έναντι ιβρεσαρτάνης 10,37 LYG 0,57yrs Έτη χωρίς NATE: μάρτυρες 12,90 ιβρεσαρτάνη 15,04	Συνολικό κόστος / ασθενή (CHF) ιβρεσαρτάνη 25.469, μάρτυρες 46.956 Μείωση του κόστους: έναντι μαρτίνων: CHF21.487	N/A	Σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία η χρήση ιβρεσαρτάνης στην αντιμετώπιση ασθενών με υπέρταση, ΣΔ2 και μικροαλβουμινουρία βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μείωση το συνολικό κόστος για το Ελβετικό σύστημα υγείας
Palmer, 2003 Γαλλία-Βέλγιο	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-συνεπειών 3ος πληρωτής	Μέσος χρόνος (έτη) έως NATE: ιβρεσαρτάνη 8,23, αμιλοδιπίνη 6,82 μάρτυρες 6,88 Προσδόκιμο επιβίωσης (έτη): Βέλγιο: ιβρεσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης 0,46, έναντι μαρτίνων 0,62. Γαλλία: ιβρεσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης 0,45, έναντι μαρτίνων 0,61	Συνολικό κόστος (διάρκεια ζωής): Βέλγιο: ιβρεσαρτάνη €76.777 αμιλοδιπίνη €97.940 μάρτυρες €88.662. Γαλλία: ιβρεσαρτάνη €93.240, αμιλοδιπίνη €12.0284, μάρτυρες €109.585	N/A	Υπό τις υποθέσεις της ανάλυσης, η ιβρεσαρτάνη υπέρτασης στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και στη μείωση του κόστους σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία
Palmer, 2006 Γαλλία	ΣΔ2 και υπέρταση	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 25 ετών	Κόστους-χρησιμότητας 3ος πληρωτής (ασφαλιστικό σύστημα)	Βέλγ: προσδόκιμο επιβίωσης: 0,2 έτη Κέρδος σε QALY: χωρίς προσυμπτωμιατικό έλεγχο \$,58±3,73 έναντι έλεγχου & και βέλτστης θεραπείας 8,87±4,02. Διαφ. 0,29±0,32 QALYs	Συν. κόστος / ασθενή (25 έτη): χωρίς προσυμπτωμιατικό έλεγχο €17.968, με προσυμπτωμιατικό έλεγχο €13.155. Διαφορά €4.812. Μείωση του κόστους επιβίω: μετά από 8 έτη	Δεν υπολογίστηκε	H αρχική χορήγηση ιβρεσαρτάνης βελτιώνει την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής μειώνοντας το κόστος σε υπέρτασης με ΣΔ2 και μικροαλβουμινουρία στη Γαλλία. Η θεραπεία με ιβρεσαρτάνη σε προχωρημένο στάδιο είναι επίσης οφέλιμη, αλλά η πρώτη οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα
Palmer, 2005 Ιταλία	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 10 & 25 ετών	Κόστους-συνεπειών Σύστημα υγείας	Μέσος χρόνος έως την εμφάνιση NATE (έτη): ιβρεσαρτάνη 8,23, αμιλοδιπίνη 6,82, placebo 6,88 Βελτίωση στο προσδόκιμο επιβίωσης (10 έτη): ιβρεσαρτάνη 0,15, αμιλοδιπίνη 0,31, placebo 0,31	Συν. κόστος: (ασθενή (10 έτη): ιβρεσαρτάνη €41.692, αμιλοδιπίνη €45.222, placebo €49.825 Μείωση του κόστους / ασθενή (10έτη): ιβρεσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης €13.530, έναντι placebo €8.133.	N/A	H ιβρεσαρτάνη βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μειώνει το κόστος σε ασθενείς με ΣΔ2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με αμιλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία
Palmer, 2007 Ονγαρία	ΣΔ2 και υπέρταση	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-συνεπειών 3ος πληρωτής (ασφαλιστικό σύστημα)	LYG: τυπική θεραπεία 7,62 έναντι ιβρεσαρτάνης 8,16. Διαφορά 0,54 yrs	Συνολικό κόστος στα 25 έτη (HUF): τυπική θεραπεία 1.770.197 έναντι ιβρεσαρτάνης 1.250.204, διαφορά 519.993. Η ιβρεσαρτάνη μειώνει το κόστος μετά το 13ο έτος θεραπείας	N/A	H ιβρεσαρτάνη βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μειώνει το κόστος σε ασθενείς με ΣΔ2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με αμιλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία

Κ. Αθανασάκης και συν.

Συνγγραφέας Χώρα	Πληθυσμός Μελέτης (Ασθενείς)	Μεθοδολογία Χρονικός Ορίζοντας	Τύπος Οικ. Αξιολόγησης Οπτική της Ανάλυσης	Αποτελέσματα	Κόστη	Οριακός δείκτης Αποτελεσματικότητας	Συμπεράσματα
Rodby, 2003 ΗΠΑ	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση των αποτελεσμάτων της IDNT σε χρονικό ορίζοντα 10 & 25 ετών	Κόστους-συνεπειών 3 ^{ος} πληρωτής (medicare)	Προσδόκιμο επιβίωσης (25 έτη): ιβεσαρτάνη 8.225, αμλοδιπίνη 7.601, placebo 7.484 Μείωση του κόστους (10 έτη): ιβεσαρτάνη έναντι placebo \$16.026, 6.241 και 6.136 αντίστοιχα	Μείωση του κόστους (25 έτη): ιβεσαρτάνη έναντι placebo \$15.607, 2.290 Μείωση του κόστους (10 έτη): ιβεσαρτάνη έναντι placebo \$16.026, 6.241 και 6.136 αντίστοιχα	N/A	Η ιβεσαρτάνη μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης και να μειώσει το κόστος θεραπείας σε ασθενείς με ΣΔ2 και νεφροπάθεια και συνάφως μπορεί να ελαττώσει το κλινικό και οικονομικό βάρος από τη νόσο
Palmer, 2007 ΗΒ	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση των αποτελεσμάτων της IDNT σε χρονικό ορίζοντα 10 & 25 ετών	Κόστους-συνεπειών	Κέρδος σε προσδόκιμο επιβίωσης (μηνες) στα 25 έτη: ιβεσαρτάνη έναντι placebo 8,9, έναντι αμλοδιπίνης 7,5	Μείωση του κόστους (25 έτη): ιβεσαρτάνη έναντι placebo \$15.607 έναντι αμλοδιπίνης \$26.290	N/A	Η ιβεσαρτάνη βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μειώνει το κόστος σε ασθενείς με ΣΔ2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η χορήγηση σε αρχικό στάδιο είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση σε προχωρημένο στάδιο σε ασθενείς στο ΗΒ
Palmer, 2004 Γερμανία	ΣΔ2, υπέρταση και νεφροπάθεια	MM για την προσομοίωση της εξέλιξης της νόσου σε χρονικό ορίζοντα 10 ετών	Κόστους-συνεπειών ΕΣΥ	Αθροιστική επίπτωση NACE (μετά από 10 έτη): ιβεσαρτάνη 36%, αμλοδιπίνη 49%, μάρτυρες 45%	Μείωση του κόστους: ιβεσαρτάνη έναντι αμλοδιπίνης €14.24, έναντι μάρτυρων €8.720	N/A	Η θεραπεία ασθενών με υπέρταση, ΣΔ2 και νεφροπάθεια με τη χορήγηση ιβεσαρτάνης μειώνει την αθροιστική επίπτωση της NACE και το κόστος σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία
ΛΟΣΑΡΤΑΝΗ							
McInnes, 2006, ΗΠΑ/ΗΒ	Υπέρτασικοί ασθενείς 55-80 ετών	Υπόδειγμα προβολής των αποτελεσμάτων της LIFE στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-αποτελεσματικότητας Κόστους-χρησιμότητας ΕΣΥ	LYG από την πρόληψη AEE: 4.4 Κερδοσιμότητα QALY από την πρόληψη AEE: 0.054.	Κόστος φαρμάκων: Λοσαρτάνη €1.128 ατενολόλη €44 (95% ΔΕ διαφορά: 1.054 – 1.114). Κόστος AEE: Λοσαρτάνη €2.984 έναντι ατενολόλης €3.953 (95% ΔΕ διαφ.: -1.931 ως -5). Συνολικό: Λοσαρτάνη €4.112, ατενολόλη €3.997 (95% ΔΕ διαφ.: -846 ως 1.076).	Κόστος/κερδοσιμότητα έτος ζωής €1.643 (95% ΔΕ: -10,104 έως 27,181) Κόστος/QALY €1.643 (95% ΔΕ: -12,549 έως 34,875)	Η μελέτη έδειξε τα κλινικά οφέλη από τη θεραπεία υπερτασικών ασθενών με YAK με τη χορήγηση λοσαρτάνης. Τα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με αποδοτική σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας
Jonsson, 2005, Σουηδία	Υπέρταση & YAK 55-80 ετών	Υπόδειγμα προβολής των αποτελεσμάτων της LIFE στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-χρησιμότητας ΕΣΥ & κοινωνικό σύνολο	LYG: 0,092 (95% ΔΕ: 0,038 – 0,146) Κερδοσιμότητα QALY: 0,069 (95% ΔΕ: 0,028 – 0,109) σε σύγκριση με την ατενολόλη	Συνολικό άμεσο κόστος ανά ασθενή: Λοσαρτάνη €5.097, ατενολόλη €4.808	Κόστος/QALY: Οπτική ΕΣΥ: €4,188 (95% ΔΕ: -3,546 έως 33,009) Οπτική κοινωνικού συνόλου: €11,710	Η λοσαρτάνη είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος στην πρόληψη AEE σε υπερτασικούς ασθενείς με YAK υπό την οπτική του ΕΣΥ και του κοινωνικού συνόλου
Szucs, 2004 Ελβετία	Υπέρταση 60 ετών	Προβολή των αποτελεσμάτων της LIFE με τη χρήση του υποδείγματος DEALE (declining exponential approximation to the life expectancy)	Κόστους-αποτελεσματικότητας 3 ^{ος} πληρωτής	Οριακό προσδόκιμο ζωής / ασθενή: Λοσαρτάνη έναντι ατενολόλης 0,0495 έτη	Μείωση στο κόστος: CHF 24.227	Η λοσαρτάνη υπερβίωσε της ατενολόλης	Η χρήση θεραπευτικού σχήματος με λοσαρτάνη σε υπερτασικούς ασθενείς στην Ελβετία μείωσε το κόστος θεραπείας σε σύγκριση με τη χορήγηση ατενολόλης
Boersma, 2007 Ολλανδία	Υπέρταση και YAK	Υπόδειγμα προβολής των αποτελεσμάτων της LIFE στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-αποτελεσματικότητας 3 ^{ος} πληρωτής	LYG ανά προληπθέν AEE: 3,7 LYG / ανά ασθενή: 0,059	Μείωση στα σχετιζόμενα με AEE κόστη: US\$1.076 ανά ασθενή	Κόστος ανά κερδοσιμότητα έτος ζωής: \$864	Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι στην Ολλανδία η θεραπεία με λοσαρτάνη μπορεί να είναι μια αποτελεσματική ως προς το κόστος βίωση σε σύγκριση με την ατενολόλη με βάση τα αποτελέσματα στην μείωση του κινδύνου AEE που παρατηρήθηκαν στη μελέτη LIFE
Jonsson, 2002 Σουηδία	Ήπια προς μέτρια υπέρταση M.O. ηλικίας: 55 έτη	Οικονομική αξιολόγηση διατά ταυρίλης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής για διάστημα 26 μηνών	Κόστους-συνεπειών Δεν διακρίνιστηκε	Δεν χρησιμοποιήθηκαν μέτρα του οφέλους	Η μείωση στο κόστος ήταν SEK 38.000, με διακύμανση SEK 10.800 – 65.200	N/A	Η λοσαρτάνη οδήγησε σε βελτίωση της γνωστής λειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς, η οποία είχε ως συνέπεια τη μείωση του κόστους. Εντούτοις, λόγω των περιορισμών της ανάλυσης, παρατέθηκε μελέτη βρεζιλαντίνης για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων, ιδίως σε ασθενείς άνω των 75 ετών

Συνγγραφέας Χώρα	Πληθυσμός Μελέτης (Ασθενείς)	Μεθοδολογία Χρονικός Ορίζοντας	Τύπος Οικ. Αξιολόγησης Οριζική της Ανάλυσης	Αποτελέσματα	Κόστη	Οριακός δείκτης κόστους – Αποτελεσματικότητας	Συμπεράσματα
Stafilas, 2005 Ελλάδα	Υπέριση χωρίς επιπλοκές	Υπόδειγμα απορρίψεων για την προσμείωση των κλινικών αποφάσεων και των εκβάσεων της νόσου σε διάστημα 5 ετών	Επιχρησιμοποίηση κόστους Σύστημα κοινωνικής αφοσίωσης	Σχετικός κίνδυνος 0.90 (ΔΕ: 0.85 – 0.95) για τη συνολική θνησιμότητα	Κόστος φαρμάκων στην Σερία: Λοσαρτάν €1.657,10, ενδοαρτηρία €548,41, αμιλόδινη €1.005,05 Ζιφλοβιδόνη €78,4 Συμπεριλαμβανομένων όλων των διαταμών, η ζιφλοβιδόνη παρείχε η φθηνότερη επίλυση (€485,87)	N/A	Η ζιφλοβιδόνη ήταν ο περισσότερο αποτελεσματικός ως προς το κόστος παράγοντας για τη θεραπεία ήπιως προς μέτριας υπέρτασης στην Ελλάδα. Η συνταγογράφηση των νεότερων παραγόντων ως θεραπεία πρώτης επιλογής για την υπέρταση χωρίς επιπλοκές δεν είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος εκτός και αν η τιμή των σκευασμάτων μειωθεί στο μέλλον
Anis, 2006 Καναδάς	Υπέρταση και ΥΑΚ 67 ετών	MM για την προβολή των εκβάσεων στη διάρκεια ζωής των ασθενών	Κόστους-χρησιμότητας Κοινωνικό σύνολο	Δεν αναφέρθηκαν ξεχωριστά	Δεν αναφέρθηκαν ξεχωριστά	Κόστος/QALY για τη λοσαρτάνη: \$1.002,75	Η λοσαρτάνη αποδεικνύεται πως είναι μια αποτελεσματική ως προς το κόστος εναλλακτική της αενολοδίνης σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας. Οι οριακοί δείκτες κόστους αποτελεσματικότητας ήταν εντός των αποδεκτών ορίων
Jonsson, 2005 Δανία, Φινλανδία, Σουηδία, Νορβηγία	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 4 ετών	Επιχρησιμοποίηση κόστους Σύστημα υγείας	Δεν χρησιμοποιήθηκαν μέτρα του οφέλους	Μείωση του κόστους/ασθενή ως αποτέλεσμα της μειωμένης επίπτωσης της ΝΑΙΣ μέσω λοσαρτάνης: Δανία €5.591, Φινλανδία €6.842, Νορβηγία €7.025, Σουηδία €6.776	N/A	Τα προστατευτικά αποτελέσματα της λοσαρτάνης μπορεί να σχετίζονται με σημαντική περσόλη του κόστους στις Σκανδιναβικές χώρες
Souchet, 2003 Γαλλία	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 4 ετών	Κόστους-συνεπειών Σύστημα υγείας	Ημέρες χωρίς ΝΑΙΣ / ασθενείς με λοσαρτάνη μετά από 3,5 έτη: 33,6 (95% ΔΕ: 10,9 – 56,3) & μετά 4 έτη: 46,9 (95% ΔΕ: 19,1-74,7; p=0,009 έναντι placebo)	Μείωση κόστους / ασθενή (4 έτη): 5.834 (95% ΔΕ: €1.407 – €10.301 p=0,01)	N/A	Η προσθήκη της λοσαρτάνης στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ2 και νεφροπάθεια εδείξε ότι επιρροή του κλινικού οφέλους, υπάρχουν και οικονομικά οφέλη από την υιοθέτηση της εν λόγω στρατηγικής στη Γαλλία
Vora, 2005 HB	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Προβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 4 ετών	Κόστους-αποτελεσματικότητας ΕΣΥ	Αντιμενόμενο όφελος σε έτη ζωής: Λοσαρτάνη 7,82 έναντι μεπρτόριον 6,98. Διφορά 0,44 (95% ΔΕ: 0,16 έως 0,71; p=0,002). Αθροιστική επίπτωση ΝΑΙΣ: Λοσαρτάνη 0,193 έναντι μεπρτόριον 0,296. Διφορά -0,102 (95% ΔΕ: -0,157 ως -0,047)	Συν. κόστος/ασθενή: Λοσαρτάνη €14.777 έναντι μεπρτόριον €21.339, διφορά -€6.622 (95% ΔΕ: -10.591 ως -2.653 p=0,001)	Η λοσαρτάνη υπερίσχυσε των υπολοίπων θεραπειών	Τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες που υποδεικνύουν ότι η λοσαρτάνη είναι μια θεραπευτική επιλογή η οποία μειώνει το κόστος. Προσοχή χρειάζεται στη γενίκευση των αποτελεσμάτων
Alexander, 2004 ΗΠΑ	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 3,5 ετών	Κόστους-συνεπειών 3 ^ο -πληρωτής	Μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΝΑΙΣ με λοσαρτάνη: 28,6% (p=0,002)	Μείωση του κόστους (σχετιζόμενη με την ΝΑΙΣ): Λοσαρτάνη έναντι placebo \$5.144 (95% ΔΕ \$1.701-\$8.586, p=0,003) Συνολική μείωση του κόστους, λοσαρτάνη έναντι placebo \$3.522 (\$143-\$6.900, p=0,041)	N/A	Η θεραπεία με λοσαρτάνη σε ασθενείς με ΣΔ2 και νεφροπάθεια μειώνει την επίπτωση της ΝΑΙΣ, και οδηγεί σε περσόλη του κόστους στον χρονικό ορίζοντα των 3,5 ετών της μελέτης σε όλα τα επίπεδα αλβουμινουρίας
Gerth, 2002 ΕΕ	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 3,5 ετών	Κόστους-συνεπειών Δεν διακρίνιστηκε	Μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΝΑΙΣ με λοσαρτάνη: 28% (95% ΔΕ: 11 - 42, p=0,002)	Μείωση του κόστους/ασθενή: €3.730 στα 3,5 έτη & €5.206 στα 4 έτη Μείωση διαταμών / πληθυσμίο στόχο ΕΕ: 2,6 διατ.ε στα 3,5 έτη & 3,6 διατ.ε στα 4 έτη	N/A	Η προσθήκη της λοσαρτάνης στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ2 και νεφροπάθεια μειώνει την επίπτωση της ΝΑΙΣ, και οδηγεί σε περσόλη του κόστους. Η θεραπεία με λοσαρτάνη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των διαταμών θεραπειών στην ΕΕ
Herman, 2003 ΗΠΑ	ΣΔ2 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 3,5 ετών	Κόστους-συνεπειών Σύστημα υγείας	Μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΝΑΙΣ με λοσαρτάνη: 29% έναντι placebo (p=0,002)	Μέσο κόστος (σχετιζόμενο με ΝΑΙΣ): Λοσαρτάνη \$12.714 έναντι μεπρτόριον \$17.858, διφορά \$5.144 (95% ΔΕ: 1.701 – 8.586; p=0,003).	N/A	Η λοσαρτάνη θα πρέπει να προστίθεται στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ2 και νεφροπάθεια. Προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση του αν η μείωση του κόστους που παρατηρήθηκε στη μελέτη θα ισχύσει και στη μακροχρόνια περίοδο

Συγγραφέας Χώρα	Πηλησιασός Μελέτης (Ασθενείς)	Μεθοδολογία Χρονικός Ορίζοντας	Τύπος Οικ. Αξιολόγησης Οπτική της Ανάλυσης	Αποτελέσματα	Κόστη	Οριακός δείκτης κόστους – Αποτελεσματικότητας	Συμπεράσματα
Burgess, 2004 Καναδάς	ΣΔ22 και νεφροπάθεια	Προβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 3,5 ετών	Κόστους-αποτελεσματικότητας ΕΣΥ	Μείωση στον αριθμό ημερών με NATZ: 33,6 (95% ΔΕ: 10,9 – 56,3) στα 3,5 έτη & 46,9 (95% ΔΕ: 19,1 – 74,7) στα 4 έτη	Συνολική μείωση του κόστους: 3,5 έτη: Can\$3.675,4 έτη: Can\$5.445. Η διαφορά στο κόστος ήταν σημαντική μετά τα 3,5 έτη	Η λοσαφράνη υπερίσχυσε έναντι του placebo	Υπό την οπτική του Καναδικού ΕΣΥ η λοσαφράνη ήταν μια αποτελεσματική ως προς το κόστος θεραπεία ως ασθενείς με ΣΔ22 και νεφροπάθεια
Carides, 2006 ΗΠΑ	ΣΔ22 και νεφροπάθεια	Προβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης REENAL	Κόστους-αποτελεσματικότητας ΕΣΥ	Επίπτωση της NATZ: λοσαφράνη (66%) placebo (83%) LYX ανά ασθενή: 0,99	Μείωση του κόστους στη διάρκεια ζωής του ασθενή US\$24.632 /ασθενή	Η λοσαφράνη υπερίσχυσε των υπολοίπων θεραπειών	Η προσθήκη λοσαφράνης στην τυπική θεραπεία σε ασθενείς με υπέρταση, ΣΔ22 και νεφροπάθεια μείωσε την επίπτωση της NATZ κατά τη διάρκεια της μελέτης και υπολογίζεται ότι οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης της NATZ και του κόστους θεραπείας στη διάρκεια ζωής των ασθενών σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο
Seng, 2005 Ασιατικός χώρος	ΣΔ22 και νεφροπάθεια	Εκτίμηση του κόστους στο πλαίσιο της μελέτης REENAL για χρονικό διάστημα 3,5 ετών	Ελαχιστοποίησης κόστους ΕΣΥ	Μέσος όρος καρδιακών ημερών ζωής χωρίς NATZ: 37,9 (95%ΔΕ: 24,3 έως 100)	Μείωση του κόστους / ασθενή στα 3,5 έτη από την πρόληψη NATZ (μόνο): από US\$910 στη Μάλαισια έως US\$ 4.346 στην Ιαπωνία Συνολική μείωση του κόστους / ασθενή στα 3,5 έτη από US\$ 943 στο Hong Kong έως US\$6.271 στην Ιαπωνία	N/A	Η θεραπεία ασθενών με υπέρταση, ΣΔ22 και νεφροπάθεια περιόρισε την επίπτωση της NATZ σε Ασιατές ασθενείς και μείωσε το ήμισιο υπαρκτό κόστος σε χώρες από την ήπειρο της Ασίας
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ							
Simons, 2003, ΗΠΑ	Υπέρταση	Δεδομένα κλινικής δοκιμής (Orshil, 2001), δεδομένα κόστους του Οργανισμού διαχείρισης φροντίδας, συνδυασμένα με το υπόδειγμα της μελέτης Framingham	Ελαχιστοποίησης κόστους Οργανισμός διαχείρισης φροντίδας	Σημαντική μείωση στη θνησιμότητα, τη συχνότητα στεφανιαίων επεισοδίων, την καρδιαγγειακή νόσο, το έμφραγμα και τα ΑΕΕ μέσο της ολμεσαφράνης, έναντι της λοσαφράνης, της βλασαφράνης και της φβεσαφράνης	Περιορισμός του κόστους ως αποτέλεσμα της μείωσης στον αριθμό των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου, εμφραγμάτων και ΑΕΕ, προέκυψε από τη χρήση ολμεσαφράνης έναντι των εναλλακτικών	N/A	Με βάση δεδομένα συγκριτικής κλινικής αποτελεσματικότητας, η θεραπεία υπεραστικών ασθενών με τη χορήγηση ολμεσαφράνης έναντι των άλλων ΑΥΑ μπορεί να περιορίσει το συνολικό κόστος θεραπείας σε έναν οργανισμό διαχείρισης φροντίδας, στις ΗΠΑ
Anderson et al. 2000 N. Αφρική	Υπέρταση	Πιθανολογικό μοντέλο βασισμένο σε αποτελέσματα μετα-ανάλυσεων δεδομένων κλινικών δοκιμών	Κόστους-αποτελεσματικότητας Παθολογίας και ιδιωτικός τομέας	Μείωση στη διαστολική πίεση με τη χορήγηση καντεσαρτάνης, λοσαφράνης, βλασαφράνης και φβεσαφράνης	Άμεσο κόστος θεραπείας	Η καντεσαρτάνη οδήγησε σε περιορισμό του κόστους έναντι της λοσαφράνης	Έχοντας τονίσει ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα και το κόστος των ΑΥΑ, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η καντεσαρτάνη μπορεί να είναι η περισσότερο αποτελεσματική ως προς το κόστος στρατηγική, οδήγησαν, πάλι σε σημαντικό περιορισμό του κόστους

N/A: μη διαθέσιμο
JPY: Ιαπωνικό Γεν
CHF: Ελβετικό φράγκα
HUF: Ουγγρικό φράγκα
SEK: Σουηδικές Κορώνες

τητας της καντεσαρτάνης χαμηλής δόσης σε συνδυασμό με νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης έναντι της μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη σε ασθενείς με υπέρταση. Τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας λήφθηκαν από μια διπλά τυφλή, παράλληλη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η οποία διεξήχθη στην Ιαπωνία (Nifedipine and Candesartan Combination-NICE Combi-study).²³ Ως τελικές εκβάσεις (αποτελέσματα) ορίστηκε η επιτυχία ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (<130/85 mmHg για ασθενείς κάτω των 60 ετών, <140/90 mmHg για ασθενείς 60 έως 69 ετών, and <150/90 mmHg για ασθενείς ηλικίας άνω των 70) και η συχνότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Ο οριακός δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας κάθε θεραπείας για διάστημα 8 εβδομάδων υπολογίστηκε υπό την οπτική του ασφαλιστικού φορέα. Η οικονομική ανάλυση έδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία με νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης και καντεσαρτάνη χαμηλής δόσης υπερισχύει έναντι της μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη, δεδομένου ότι επιδεικνύει μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα και χαμηλότερο κόστος θεραπείας. Η συνέπεια των αποτελεσμάτων επιβεβαιώθηκε με σειρά αναλύσεων ευαισθησίας.

Ιρβεσαρτάνη

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν 16 μελέτες σχετικά με την ιρβεσαρτάνη, 11 από τις οποίες χρησιμοποιούσαν δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας βασισμένα στην μελέτη “Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial” (IDNT). Η IDNT έδειξε ότι η θεραπεία με ιρβεσαρτάνη σε ασθενείς με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και νεφροπάθεια οδηγεί σε ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης Νεφρικής Ανεπάρκειας Τελικού Σταδίου (NATΣ) ή θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων ή τη θεραπεία με αμλοδιπίνη.²⁴ Για την προσομοίωση της κλινικής εξέλιξης των προαναφερθεισών παθήσεων και την εκτίμηση του οριακού κόστους και των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών αναπτύχθηκε ένα μοντέλο Markov, το οποίο προσαρμόστηκε στις διαφορετικές χώρες μελέτης μέσω των κατά τόπους δεδομένων χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων και μονάδων κόστους. Το σύνολο των μελετών διενεργήθηκε υπό την οπτική του ασφαλιστικού φορέα. Εξετάστηκαν τρεις διαφορετικές υποθέσεις οι οποίες αναλύονται λεπτομερώς παρακάτω.

Ιρβεσαρτάνη έναντι αμλοδιπίνης και άλλων τυπικών θεραπειών

Επτά μελέτες είχαν ως σκοπό την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας στην θεραπεία ασθενών με υπέρταση, ΣΔτ2 και/ή νεφροπάθεια με ιρβεσαρτάνη, αμλοδιπίνη ή τυπική αντιυπερτασική θεραπεία.²⁵⁻³¹ Ως τυπική θεραπεία θεωρήθηκε οποιαδήποτε αντιυπερτασική αγωγή εκτός των ΑΥΑ, των Αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (AMEA) και των ΑΔΑ. Ο χρονικός ορίζοντας εκτείνονταν από τα 10 έως τα 25 έτη. Σε όλες τις περιπτώσεις αξιολογήθηκε ότι η ιρβεσαρτάνη βελτίωσε το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών και οδήγησε σε περιστολή του κόστους θεραπείας, σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη και την τυπική θεραπεία. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από εκτεταμένες αναλύσεις ευαισθησίας.

Τυπική θεραπεία με και χωρίς την προσθήκη ιρβεσαρτάνης

Οι εν λόγω αναλύσεις επιχείρησαν τη σύγκριση της τυπικής θεραπείας ασθενών με υπέρταση, ΣΔτ2 και μικροαλβουμινουρία με και χωρίς την προσθήκη ιρβεσαρτάνης. Από τη βιβλιογραφία ανακτήθηκαν τρεις μελέτες αυτού του τύπου, οι οποίες ακολουθούσαν τον ίδιο τύπου σχεδιασμού και ανάλυσης των δεδομένων.³²⁻³⁴ Για κάθε μια από τις μελέτες αναπτύχθηκε ένα μοντέλο Markov για την προσομοίωση της κλινικής εξέλιξης του ασθενούς από το στάδιο της μικροαλβουμινουρίας σε νεφροπάθεια αρχικού σταδίου, προχωρημένη νεφροπάθεια, διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού, NATΣ (αντιμετωπιζόμενη με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση) ή το θάνατο. Για κάθε χώρα έγινε προσαρμογή των δεδομένων, ιδιαίτερος στις μεταβλητές της χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων και του κόστους. Το μοντέλο τροφοδοτήθηκε με δεδομένα από τις μελέτες IDNT και IRMA-2.³⁵ Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν στη βάση κερδισμένων ετών ζωής (Life Years Gained-LYG), προσδόκιμου επιβίωσης, αθροιστικής επίπτωσης της NATΣ και ετών ζωής χωρίς NATΣ. Όλες οι αναλύσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη ιρβεσαρτάνης στην τυπική θεραπεία ασθενών με υπέρταση, ΣΔτ2 και μικροαλβουμινουρία μειώνει την επίπτωση της NATΣ, επιμηκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης και μειώνει το κόστος για το ασφαλιστικό σύστημα. Εκτεταμένες αναλύσεις ευαισθησίας επιβεβαίωσαν τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων.

Τυπική αντιυπερτασική αγωγή και ιβεσαρτάνη σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο

Τέσσερις (4) μελέτες οικονομικής αξιολόγησης, βασισμένες σε κλινικές δοκιμές, εκτίμησαν τη χορήγηση της ιβεσαρτάνης σε διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση και μικροαλβουμινουρία σε διαφορετικά χρονικά σημεία της εξέλιξης της νεφρικής νόσου.³⁶⁻³⁹ Οι τρεις στρατηγικές που αξιολογήθηκαν ήταν η τυπική αντιυπερτασική αγωγή, η χορήγηση ιβεσαρτάνης σε προχωρημένο στάδιο και η χορήγηση ιβεσαρτάνης σε αρχικό στάδιο της νόσου. Η τυπική αγωγή αντιπροσώπευε τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιυπερτασικού παράγοντα εκτός των ΑΥΑ, ΑΜΕΑ και ΑΔΑ. Η χορήγηση ιβεσαρτάνης σε αρχικό στάδιο γίνονταν όταν οι ασθενείς ήταν στο στάδιο της μικροαλβουμινουρίας, οπότε και χορηγούνταν 300 mg ιβεσαρτάνης ημερησίως. Η στρατηγική χορήγησης ιβεσαρτάνης σε προχωρημένο στάδιο αναφέρονταν αρχικά σε τυπική θεραπεία όταν οι ασθενείς βρίσκονταν στα στάδια της μικροαλβουμινουρίας και της αρχικής νεφροπάθειας και την προσθήκη 300 mg ιβεσαρτάνης ημερησίως, όταν οι ασθενείς μετέβαιναν στο στάδιο της προχωρημένης νεφρικής νόσου.

Για την προσομοίωση της προόδου μεταξύ των προαναφερθέντων σταδίων δημιουργήθηκε ένα μοντέλο Markov, στο οποίο προσαρμόστηκαν κατά τύπους (εθνικά) δεδομένα χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων και κόστους. Όλες οι κατά χώρα αναλύσεις έδειξαν ότι η προσθήκη ιβεσαρτάνης (σε αρχικό ή προχωρημένο στάδιο) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική περιστολή του κόστους. Εντούτοις, η προσθήκη του φαρμάκου όταν ο ασθενής βρίσκεται ακόμη στο στάδιο της μικροαλβουμινουρίας βρέθηκε ότι μειώνει το κόστος σε μεγαλύτερο βαθμό, από ότι η προσθήκη του φαρμάκου σε προχωρημένο στάδιο ή η τυπική θεραπεία (χωρίς ιβεσαρτάνη). Το αποτέλεσμα βρέθηκε ότι οφείλονταν στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου σε NATΣ και στην επακόλουθη μείωση της χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων. Οι αναλύσεις ευαισθησίας επιβεβαίωσαν τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων.

Λοσαρτάνη

Από την ανασκόπηση ανακτήθηκαν 8 μελέτες σχετικά με τη χρήση λοσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς και 9 σε διαβητικούς. Οι μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και αναλύονται παρακάτω.

Οικονομική Αξιολόγηση της Λοσαρτάνης έναντι της ατενολόλης

Σημαντικός αριθμός μελετών βασίστηκε σε δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας από την κλινική δοκιμή LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) clinical.⁴⁰⁻⁴³ Η μελέτη LIFE, μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η οποία διεξήχθη σε 6 Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ εκτίμησε τη μεταβολή στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα από τη χρήση λοσαρτάνης και ατενολόλης. Αφορούσε σε ασθενείς με βασική υπέρταση (αρτηριακή πίεση 160-200/95-115 mmHg) και ηλεκτροκαρδιογραφική ένδειξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.⁴⁴ Για την προβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης στη διάρκεια ζωής των ασθενών κατασκευάστηκε ένα μοντέλο, το οποίο προσαρμόστηκε με δεδομένα χρησιμοποίησης και κόστους των υγειονομικών πόρων για κάθε χώρα. Σε όλες τις αναλύσεις εκτιμήθηκε το άμεσο κόστος της νόσου (κόστος φαρμάκων και κόστος αντιμετώπισης εμφραγμάτων/αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των δαπανών νοσηλείας, εξωνοσοκομειακής φροντίδας και αποκατάστασης) υπό την οπτική του τρίτου πληρωτή. Μόνο στην περίπτωση της Σουηδίας⁴¹ υπολογίστηκε και το έμμεσο κόστος, ως απώλεια παραγωγικότητας λόγω καρδιαγγειακής νοσηρότητας ή θνησιμότητας. Συνδυασμός του κόστους και των αποτελεσμάτων έγινε σε όλες τις μελέτες μέσω του υπολογισμού του οριακού δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας στη βάση QALYs ή LYGs. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι η λοσαρτάνη παρουσιάζει ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας. Στην περίπτωση της Ελβετίας,⁴² η λοσαρτάνη αποδείχθηκε ότι υπερισχύει ταυτόχρονα, δηλαδή βελτιώνει τα αποτελέσματα και μειώνει το συνολικό κόστος θεραπείας. Αναλύσεις ευαισθησίας διενεργήθηκαν για τον έλεγχο της ακρίβειας των αποτελεσμάτων.

Λοσαρτάνη και βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας

Ο Johnson το 2002,⁴⁵ εκτίμησε τις δυνητικές οικονομικές συνέπειες της λοσαρτάνης έναντι της υδροχλωροθειαζίδης ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς στη Σουηδία. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας ανακτήθηκαν από μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η οποία εκτίμησε

τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής σε υπερτασικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα της θεραπείας.⁴⁶ Η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε στην αρχή και στο τέλος της μελέτης (26^{ος} μήνας) μέσω ψυχομετρικών δοκιμασιών, οι οποίες χρησιμοποιούσαν τμήματα της εξέτασης Mini-Mental State Examination (MMSE). Ανάλυση παλινδρόμησης διενεργήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της βαθμολογίας της MMSE στο τελικό κόστος θεραπείας. Οι κατηγορίες κόστους που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ήταν η δαπάνη νοσηλείας, φιλοξενίας σε ειδικές δομές, κατ'οίκον φροντίδας και φαρμακοθεραπείας. Η ανάλυση έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της βαθμολογίας MMSE και της συνολικής δαπάνης θεραπείας. Η βελτίωση στη γνωστική λειτουργία ως αποτέλεσμα της λοσαρτάνης, συγκρινόμενη με εκείνη της υδροχλωροθειαζιδης, συνδέθηκε με σημαντικά οικονομικά οφέλη, σε όρους μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς.

Οικονομική Αξιολόγηση της λοσαρτάνης στην Ελλάδα

Οι Σταφυλάς και συν. το 2005⁴⁷ διερεύνησαν τα κλινικά και οικονομικά αποτελέσματα διαφόρων θεραπειών ασθενών με ήπια προς μέτρια υπέρταση στην Ελλάδα. Επρόκειτο για μια ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους της λοσαρτάνης, της προπρανολόλης, της αμλοδιπίνης της ενλαπριλίνης και της χλωρθαλιδόνης. Ένα υπόδειγμα αποφάσεων κατασκευάστηκε για την προσομοίωση των κλινικών αποφάσεων και των εκβάσεων της νόσου. Τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν από 7 μελέτες (6 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 1 μετα-ανάλυση). Η εκτίμηση του κόστους έγινε υπό την οπτική του συστήματος ασφάλισης, συνεπώς περιείχε μόνο τις άμεσες δαπάνες. Η μελέτη κατέληξε ότι η συνταγογράφηση παλαιότερων φαρμάκων ως θεραπείες πρώτης γραμμής είναι περισσότερο αποτελεσματική ως προς το κόστος, δεδομένου ότι το κόστος των εν λόγω σκευασμάτων είναι χαμηλότερο. Οι αναλύσεις ευαισθησίας επιβεβαίωσαν περαιτέρω τα αποτελέσματα.

Σημαντικός αριθμός μελετών οικονομικής αξιολόγησης της λοσαρτάνης αφορά διαβητικούς ασθενείς,⁴⁸⁻⁵⁸ με το σύνολο των αξιολογήσεων να βασίζεται στα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής REENAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the angiotensin II antagonist Losartan).⁵⁹ Η REENAL σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της τυπικής θεραπείας (όλοι οι αντιυπερτασικοί παράγοντες εκτός των AMEA και

ΑΥΑ) με και χωρίς την προσθήκη λοσαρτάνης στην πρόληψη NATΣ. Τα τελικά σημεία της ανάλυσης ήταν η επίπτωση της NATΣ, τα κερδισμένα έτη ζωής και η χρονική διάρκεια έως την εμφάνιση NATΣ. Για την διενέργεια της οικονομικής αξιολόγησης εκτιμήθηκαν τα δεδομένα χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων και κόστους της REENAL. Ο χρονικός ορίζοντας της μελέτης ήταν τα 4 έτη κατά μέσο όρο. Μόνο μια μελέτη επιχειρήσε προβολή των αποτελεσμάτων στο χρονικό ορίζοντα του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών.⁵⁶ Όλες οι αναλύσεις έδειξαν ότι η προσθήκη λοσαρτάνης στην τυπική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, περιορίζοντας, παράλληλα, το κόστος. Η λοσαρτάνη υπερίσχυσε των άλλων θεραπειών τόσο ως προς το κόστος όσο και ως προς τα αποτελέσματα σε όλες τις κατά χώρα αναλύσεις, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από τις αναλύσεις ευαισθησίας.

Βαλσαρτάνη

Οι Smith και συν.⁶⁰ το 2004 διεξήγαγαν μια ανάλυση κόστους-χρησιμότητας της βαλσαρτάνης έναντι της αμλοδιπίνης σε διαβητικούς ασθενείς με μικροαλβουμινουρία στις ΗΠΑ. Για την εκτίμηση του κόστους και των αποτελεσμάτων της μελέτης, κατασκευάστηκε ένα μοντέλο Markov στο οποίο έγινε εκτίμηση της κλινικής εξέλιξης των ασθενών μεταξύ διαφορετικών καταστάσεων, όπως η μετάβαση από φυσιολογικά επίπεδα αλβουμίνης σε μικροαλβουμινουρία, νεφροπάθεια, NATΣ, καρδιαγγειακή νόσο ή θάνατο. Τα κλινικά δεδομένα του μοντέλου λήφθηκαν από τη μελέτη MARVAL.⁶¹ Τα αποτελέσματα της μελέτης, τα οποία συνοδεύτηκαν από αναλύσεις ευαισθησίας, ήταν ευνοϊκά για τη βαλσαρτάνη καθώς βρέθηκε ότι ήταν λιγότερο ακριβή και αποτελεσματικότερη από την αμλοδιπίνη. Αν και οι συγγραφείς δεν προέβησαν σε κάποια συγκεκριμένη σύσταση με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, πρότειναν ότι οι μελλοντικές προσπάθειες θα πρέπει να εστιαστούν σε περαιτέρω συγκρίσεις των ΑΥΑ και των AMEA, ιδιαιτέρως των γενοσήμων.

Πολλαπλές συγκρίσεις ΑΥΑ

Από την ανασκόπηση βρέθηκαν δυο μελέτες οι οποίες εξέτασαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας τις θεραπείας μέσω διαφόρων ΑΥΑ.^{3,10} Οι Anderson και συν. το 2000 εξέτασαν την κλινική και οικονομική αποτελεσματικότητα της χρήσης καντε-

σαρτάνης, λοσαρτάνης, βαλσαρτάνης και ιρβεσαρτάνης στη θεραπεία ήπιας προς μέτρια υπέρταση στη Νότια Αφρική.⁶² Για την παραμετροποίηση της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε σύνθεση δεδομένων και αποτελεσμάτων βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η ποσοτικοποίηση του οφέλους από τη θεραπεία βασίστηκε στη μείωση της διαστολικής πίεσης. Η κατανάλωση υγειονομικών πόρων και, συνεπώς, το κόστος αναφερόταν στη χορηγούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα μόνο. Για κάθε φάρμακο υπολογίστηκαν αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας, από τις οποίες προέκυψε ότι η καντεσαρτάνη ήταν η περισσότερο αποτελεσματική ως προς το κόστος επιλογή και ότι η χρήση της θα μπορούσε να οδηγήσει σε περυστολή των δαπανών.

Οι Simons και συν. το 2003²⁰ συνέκριναν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ολμεσαρτάνης, λοσαρτάνης, βαλσαρτάνης και ιρβεσαρτάνης για τη θεραπεία της υπέρτασης, υπό την οπτική ενός οργανισμού διαχείρισης της φροντίδας (managed care organization) στις ΗΠΑ και για χρονικό ορίζοντα 5 ετών. Η αξιολόγηση βασίστηκε στα δεδομένα μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης διπλά τυφλής κλινικής δοκιμής.⁵⁸ Οι διαφορές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης «μεταφράστηκαν» σε μειώσεις στον ετήσιο κίνδυνο νοσηρότητας ή θνησιμότητας από καρδιαγγειακό νόσημα. Μόνο άμεσα κόστη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μεταξύ αυτών οι δαπάνες νοσηλείας, οι δαπάνες ιατρικών επισκέψεων και οι δαπάνες φαρμακοθεραπείας. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποστηρίχθηκε ότι η θεραπεία των ασθενών με υπέρταση με τη χορήγηση ολμεσαρτάνης στο πλαίσιο του οργανισμού διαχείρισης της φροντίδας μπορεί να περιορίσει το κόστος σε μεγαλύτερο βαθμό έναντι των εναλλακτικών. Τα αποτελέσματα δεν υποστηρίχθηκαν από αναλύσεις ευαισθησίας.

Συζήτηση

Στις μέρες μας η υπέρταση αναγνωρίζεται ως ένας από τους πιο συχνούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Δεδομένου ότι η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αυξηθεί στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, η εκτίμηση, ο έλεγχος και η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση θεωρούνται απαραίτητοι. Οι γρήγοροι ρυθμοί αύξησης του κόστους των καρδιαγγειακών φαρμάκων διεθνώς έχουν δημιουργήσει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με την οικονομική διάσταση

της υπέρτασης, τόσο στη χώρα μας όσο και γενικότερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η ανασκόπηση και η ανάλυση δημοσιευμένων οικονομικών αξιολογήσεων των ΑΥΑ, συμπεριλαμβανομένης της λοσαρτάνης, της ιρβεσαρτάνης, της βαλσαρτάνης, της καντεσαρτάνης, της ολμεσαρτάνης, της τελμισεαρτάνης και της επροσαρτάνης για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ή της υπέρτασης που οφείλεται στον σακχαρώδη διαβήτη. Για το σκοπό αυτό αναζητήθηκαν δημοσιευμένα άρθρα στις βάσεις δεδομένων HEED (Health Economic Evaluations Database) και NHS-EED (NHS Economic Evaluation Database). Βρέθηκαν αρκετές μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Οι περισσότερες από αυτές χρησιμοποίησαν υποδείγματα (μοντέλα) αποφάσεων για την επαγωγή και διατύπωση συμπερασμάτων σε εθνικό επίπεδο από τα αποτελέσματα μεγάλων διεθνών κλινικών δοκιμών.

Η ανασκόπηση των οικονομικών αξιολογήσεων έδειξε ότι η χρήση των ΑΥΑ για τη θεραπεία ιδιοπαθούς ή οφειλόμενης σε διαβήτη υπέρτασης, μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική (cost-effective) χρήση των περιορισμένων πόρων υγείας. Στην πραγματικότητα, σε όλες σχεδόν τις μελέτες που αξιολογήθηκαν, αποδείχθηκε ότι οι ΑΥΑ μπορούν να περιορίσουν το συνολικό κόστος θεραπείας, όντας, ταυτόχρονα, περισσότερο αποτελεσματικοί, έναντι των κλασικών θεραπειών για την υπέρταση. Παρόλα αυτά, αρκετοί εκ των συγγραφέων επεσήμαναν ότι η μελλοντική έρευνα θα έπρεπε να εστιαστεί σε ζητήματα όπως η συνεκτίμηση στην ανάλυση και διαφορετικών φαρμάκων ή σε μεθοδολογικά ζητήματα, όπως η προβολή των αποτελεσμάτων σε χρονικό ορίζοντα που να υπερβαίνει το πέρας των κλινικών μελετών.

Σχετικά με τη μεθοδολογία των αναλύσεων, η ανασκόπηση έδειξε ότι σε γενικές γραμμές οι μελετητές ακολούθησαν τις συνιστώμενες οδηγίες διενέργειας των οικονομικών αξιολογήσεων. Στοιχεία όπως η οπτική της ανάλυσης, οι μέθοδοι και τα επιτόκια προεξόφλησης και ο χρονικός ορίζοντας αναφέρθηκαν λεπτομερώς στην πλειονότητα των μελετών. Σχεδόν το σύνολο των μελετών περιείχε αναλύσεις ευαισθησίας των αποτελεσμάτων. Οι αναλύσεις αυτές διεξήχθησαν προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα γύρω από την εκτίμηση των παραμέτρων ή των υποθέσεων, οι οποίες τέθηκαν κατά τη δημιουργία του υποδείγματος. Η πλειονότητα των μελετών χρησιμοποίησε ντετερμινιστικές αναλύσεις ευαισθησίας ενώ ένας μικρός αριθμός στηρίχθηκε σε πιθανολογικές αναλύσεις.

Οι αξιολογημένες μελέτες χρησιμοποίησαν μια ποικιλία εκβάσεων (αποτελεσμάτων) βάσει των οποίων έγινε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ΑΥΑ. Οι πιο συχνές εκβάσεις στην περίπτωση της πρωτοπαθούς υπέρτασης ήταν ο χρόνος (σε μήνες) για τον έλεγχο της υπέρτασης, η συνολική επιβίωση, οι τιμές-στόχοι για την αρτηριακή πίεση και σε 2 μελέτες τα QALYs. Για τους διαβητικούς ασθενείς οι συχνότερες εκβάσεις ήταν το προσδόκιμο επιβίωσης, ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση ΝΑΤΣ και η επίπτωση (αθροιστική ή μη) της ΝΑΤΣ. Όσον αφορά το κόστος, σε όλες τις μελέτες (εκτός μιας) εκτιμήθηκε από την πλευρά του φορέα που αποζημιώνει την θεραπεία, δηλαδή το σύστημα υγείας ή τον ασφαλιστικός φορέας. Συνεπώς, οι έμμεσες δαπάνες (απώλειες παραγωγικότητας) δεν συμπεριλήφθηκαν. Πρέπει να σημειωθεί ότι στις αναλύσεις όλων των ΑΥΑ (εκτός της καντεσαρτάνης και της τελμισαρτάνης) χρησιμοποιήθηκαν, σε αρκετές περιπτώσεις, προβολές των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών, για χρονικό ορίζοντα έως και 25 ετών.

Η οικονομική αξιολόγηση της υπέρτασης και κυρίως των ΑΥΑ είναι ένα δυναμικά αναπτυσσόμενο επιστημονικό πεδίο. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σημείο αναφοράς για τις ερευνητικές προσπάθειες οικονομικής αξιολόγησης της θεραπείας της υπέρτασης στο μέλλον. Παρόλα αυτά, κάθε νέα αξιολόγηση θα πρέπει να απαντήσει με βελτιώσεις στις μεθοδολογικές προκλήσεις και τις αβεβαιότητες των προηγούμενων αναλύσεων, προκειμένου να γίνει η βέλτιστη δυνατή χρήση των διαθέσιμων δεδομένων στην λήψη των αποφάσεων στο σύστημα υγείας.

Συμπερασματικά, σχετικά με τα ευρήματα των μελετών, τα δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι οι διαθέσιμοι ΑΥΑ αποτελούν μια επιλογή η οποία είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος και μειώνει τις δαπάνες υγείας, σε σύγκριση με τις άλλες συμβατικές θεραπείες της υπέρτασης και των συναφών καταστάσεων. Παρόλα αυτά δεν καταγράφονται σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαθέσιμων ΑΥΑ, καθώς ο σχεδιασμός των κλινικών και οικονομικών μελετών καθιστά δύσκολο τον εντοπισμό τέτοιων διαφορών.

Βιβλιογραφία

1. WHO Statistics [Internet]. [cited 2009 January 15]. Available from <http://www.who.int/healthinfo/statistics>
2. Stefanadis CI. The future of antihypertensive treatment:

- from myth to imminent reality. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 49: 377-378.
3. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 49: 92-99.
4. Pipilis A, Kaliambakos S, Xenodochidis C, Tsakonas G, Sourlas N, Mallios K. Overestimation and underestimation of cardiovascular risk in clinical practice: usefulness of risk estimation charts. *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48: 341-345.
5. Marques-Vidal P, Arveiler D, Amouyel P, Bingham A, Ferrières J. Sex differences in awareness and control of hypertension in France. *J Hypertens.* 1997; 15: 1205-1210.
6. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995; 25: 305-313.
7. De Henauw S, De Bacquer D, Fonteyne W, Stam M, Kornitzer M, De Backer G. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J Hypertens.* 1998; 16: 277-284.
8. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA.* 2003; 289: 2363-2369.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004; 22: 11-19.
10. Skliros E, Sotiropoulos A, Vasibossis A, et al. Poor hypertension control in Greek patients with diabetes in rural areas. The VANK study in primary care. *Rural Remote Health.* 2007; 7: 583.
11. Angelopoulos PD, Milionis HJ, Moschonis G, Manios Y. Relations between obesity and hypertension: preliminary data from a cross-sectional study in primary schoolchildren: the children study. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 1226-1234.
12. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens.* 1999; 12 (10 Pt 1): 959-965.
13. Skliros EA, Papaioannou I, Sotiropoulos A, Giannakaki G, Milingou M, Lionis C. A high level of awareness but a poor control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 285-287.
14. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens.* 2003; 21: 1483-1489.
15. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 623-629.
16. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 1345-1352.
17. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens.* 2006; 19: 53-56.
18. Pitsavos C, Miliadis GA, Panagiotakos DB, Xenaki D, Panagopoulos G, Stefanadis C. Prevalence of self-reported hypertension and its relation to dietary habits, in adults; a

- nutrition & health survey in Greece. *BMC Public Health*. 2006; 6: 206.
19. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y. Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. *Nippon Ishikai Zasshi*. 2005; 48: 574-585.
 20. Simons WR. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting: olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan and irbesartan. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21: 61-74.
 21. Richer A, Gondek, Ostrowski C. Mild to moderate uncomplicated hypertension: further analysis of a cost effectiveness study of five drugs. *Managed Care Interface*. 2001; 14: 61-69.
 22. Fujikawa K, Hasebe N, Kikuchi K. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment: controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension. The Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) study. *Hypertens Res*. 2005; 28: 585-591.
 23. Hasebe N, Kikuchi K. Controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens*. 2005; 23: 445-453.
 24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 851-860.
 25. Coyle D, Rodby R. Economic evaluation of the use of irbesartan, amlodipine in the treatment of diabetic nephropathy in patients with hypertension in Canada. *Can J Cardiol*. 2004; 20: 71-79.
 26. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M. An economic evaluation of irbesartan in the treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and nephropathy: cost-effectiveness of Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in the Belgian and French settings. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18: 2059-2066.
 27. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M. An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK settings. *J Hum Hypertens*. 2004; 18: 733-738.
 28. Palmer A, Annemans L, Roze S, Lamotte A. Cost-effectiveness of irbesartan in type II diabetic nephropathy with hypertension. A Spanish perspective. *Nefrologia*. 2004; 24: 231-238.
 29. Palmer AJ, Annemans K, Roze S. Health economic consequences of irbesartan treatment of type 2 diabetes patients with hypertension and nephropathy in Germany. *Deutsch Med Wochenschr*. 2004; 129: 13-18.
 30. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M. Cost-effectiveness analysis of irbesartan in patients with type-II diabetes, hypertension and nephropathy: the Italian perspective. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles*. 2005; 7: 43-47.
 31. Rodby RA, Chiou CF, Borenstein J, Sneguota N. The cost effectiveness of irbesartan in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy. *Clin Ther*. 2003; 25: 2103-2119.
 32. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lapuerta P. Irbesartan is projected to be cost and life saving in a Spanish setting for treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension, and microalbuminuria. *Kidney International*. 2005; 67: S52-S54
 33. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Ray JA. Health economic implications of irbesartan plus conventional antihypertensive medications versus conventional blood pressure control alone in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136: 346-352.
 34. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA. Health economic implications of irbesartan treatment versus standard blood pressure control in patients with type 2 diabetes, hypertension and renal disease: a Hungarian analysis. *Eur J Health Econ*. 2007; 8: 161-168.
 35. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 345: 910-912.
 36. Coyle D, Rodby R, Soroka S, Levin A. Cost-effectiveness of irbesartan 300mg given early versus late in patients with hypertension and a history of type 2 diabetes and renal disease: a Canadian perspective. *Clin Ther*. 2007; 29: 1508-1523.
 37. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertension medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension and renal disease. *Diabetic Care*. 2004; 27: 1897-1903.
 38. Palmer AJ, Valentine WJ, Tucker DMD, Ray JA. A French cost-consequence analysis of the renoprotective benefits of irbesartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2095-2100.
 39. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA. Irbesartan treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and renal disease: a UK health economics analysis. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 1626-1633.
 40. McInnes G, Burke TA, Carides GW. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens*. 2006; 20: 51-58.
 41. Johnson B, Carides GW, Burke TA. Cost-effectiveness of losartan in patients with hypertension and LVH: an economic evaluation for Sweden of the LIFE trial. *J Hypertens*. 2005; 23: 1425-14131.
 42. Szucs TD, Burnier M, Erne P. Cost-effectiveness of losartan versus atenolol in treating hypertension: an analysis of the LIFE study from a Swiss perspective. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004; 18: 391-397.
 43. Boersma C, Carides GW, Atthobari J, Voors AA, Postma MJ. An economic assessment of losartan-based versus atenolol-based therapy in patients with hypertension and leftventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study adapted to the Netherlands. *Clin Ther*. 2007; 29: 963-971.
 44. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
 45. Johnson L, Gerth WC, Fastbom J. The potential economic consequences of cognitive improvement with losartan. *Blood Press*. 2002; 11: 46-52.
 46. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan, hydrochlorothiazide on cognitive function and

- quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1999; 12: 1130-1134.
47. Stafilas P, Sarafidis P, Lasaridis A. An economic evaluation of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of mild to moderate hypertension in Greece. *Am J Hypertens.* 2005;18: 1233-1240.
 48. Anis AH, Sun H, Singh S, Woolcott J. Cost-utility analysis of losartan versus atenolol in the treatment of hypertension with left ventricular hypertrophy A. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24: 387-400.
 49. Johnson L, Carides DW, Burke TA, Brabdt AS, Salonen T, Schon S. Cost-effective prevention of renal failure in type 2 diabetics using losartan. *J Med Econ.* 2005; 8: 131-138.
 50. Souchet T, Zaleski ID, Hannedouche T, Rodier M. An economic evaluation of Losartan therapy in type 2 diabetic patients with nephropathy: an analysis of the RENAAL study adapted to France. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 29-35.
 51. Vora J, Carides G, Robinson P. Effects of losartan-based therapy on the incidence of end-stage renal disease and associated costs in type 2 diabetes mellitus: a retrospective costeffectiveness analysis in the United Kingdom. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005; 66: 475-485.
 52. Alexander CM, Lyle PA, Keane WF, Carides GW. Losartan and the United States costs of end-stage renal disease by baseline albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 66 (Suppl 92): S115-S117.
 53. Gerth WC, Remuzzi G, Viberti G. Losartan reduces the burden and cost of ESRD: public health implications from the RENAAL study for the European Union. *Kidney Int.* 2002; 62 (Suppl 82): S68-S72.
 54. Herman ZW, Shahinfar S, Carides GW, Dasbach EJ. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care.* 2003; 26: 683-687.
 55. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC, Marentette MA. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and endstage renal disease from Type 2 diabetes: economic evaluation of the RENAAL study from a Canadian perspective. *Can J Cardiol.* 2004; 20: 613-618.
 56. Carides GW, Shahinfar S, Dasbach EJ. The impact of losartan on the lifetime incidence of end-stage renal disease and costs in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24: 549-558.
 57. Seng WK, Hwang SJ, Han DC, Teong CC. Losartan reduces the costs of diabetic end-stage renal disease: an Asian perspective. *Nephrology.* 2005; 10: 520-524.
 58. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001; 3: 289-291.
 59. Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.
 60. Smith DG, Nguyen AB, Peak CN. Markov modelling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *French Journal of Managed Care Pharmacy.* 2004; 10: 26-32.
 61. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002; 106: 672-678.
 62. Anderson AN, Wessels F, Moodley I. AT1 receptor blockers - cost-effectiveness within the South African context. *S Afr Med J.* 2000; 90: 494-498.