

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
15 september 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2956117

Datum
8 juli 2010

Ons kenmerk
ZA/2010085829

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 10/14: ranolazine (Ranexa®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 15 september 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ranolazine (Ranexa®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van ranolazine (Ranexa®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Ranolazine is geregistreerd als extra therapie voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende kunnen worden gereguleerd door eerstelijns anti-angineuze therapieën (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten) of deze niet verdragen. Het produkt is beschikbaar als tabletten met verlengde afgifte 375 mg, 500 mg en 750 mg.

Volgens bijgesloten CFH-rapport geeft ranolazine in kortdurend onderzoek als toevoeging aan betablokkers of calciumantagonisten een geringe verbetering van de inspanningstolerantie. Door methodologische beperkingen in de klinische onderzoeken is echter niet duidelijk of het gemeten effect een overschatting vormt. Daarnaast wordt de toepasbaarheid van ranolazine negatief beïnvloed door de nauwe veilige therapeutische marge en de vele factoren die de bloedspiegel kunnen beïnvloeden.

Ranolazine kan op grond van een verschil in indicatiegebied en in klinisch relevante eigenschappen niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met de betablokkers, langwerkende nitraten en calciumantagonisten. Ranolazine kan daarom niet worden opgenomen in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen in het GVS. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname ranolazine op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

Volgens het bijgesloten CFH rapport heeft ranolazine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Om die reden is geen kostenconsequentie en farmaco-economische analyse uitgevoerd.

Op basis van het oordeel van de CFH, en na het horen van de belanghebbende veldpartijen adviseert het CVZ u om ranolazine niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Ranexa® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/14

ranolazine (Ranexa®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 juni 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29122314

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

1. Inleiding

In de brief van 15 september 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Ranexa®.

2. Nieuwe chemische verbinding

Samenstelling	2.a. ranolazine (Ranexa®) Tablet, met gereguleerde afgifte 375 mg, 500 mg, of 750 mg.
Geregistreerde indicatie	Als adjuvans voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende kunnen worden gereguleerd door eerstelijns anti-angineuze therapieën (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten) of deze niet verdragen. <i>2.a.1. Voorstel fabrikant</i> Volgens de fabrikant komt ranolazine in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling farmaceutische hulp, omdat ranolazine op grond van verschillen in indicatiegebied, klinische eigenschappen, werkingsmechanisme en bijwerkingen niet geclusterd kan worden met bètablokkers, langwerkende nitraten, calciumantagonisten, of ivabradine. <i>2.a.2. Beoordeling opname in het GVS</i> Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris worden bètablokkers, langwerkende nitraten en calciumantagonisten in mono- en combinatietherapie toegepast [1,2]. In de analyse van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid zal ranolazine hiermee worden vergeleken. <ul style="list-style-type: none">- De bètablokkers zijn ondergebracht op bijlage 1A in cluster 0C07ABAO- De dihydropyridine calciumantagonisten zijn op bijlage 1A ondergebracht in cluster 0C08CAAO V- verapamil en diltiazem zijn op grond van klinisch relevante verschillen in eigenschappen met de dihydropyridine calciumantagonisten en ten opzichte van elkaar in aparte clusters ondergebracht (0C08DAAO V; 1C08DBAO V).- De langwerkende nitraten zijn geplaatst in cluster 0C01DABO V. Toetsing van de onderlinge vervangbaarheid met ivabradine is niet aan de orde. Het is immers nog niet bevestigd in goed onderzoek dat toevoeging van ivabradine aan één ander anti-angineus geneesmiddel zinvol kan zijn voor het verminderen van het aantal angina pectoris aanvallen. <i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i> De bètablokkers zijn voor de onderhoudsbehandeling van
Gelijksoortig indicatiegebied	

stabiele angina pectoris geregistreerd, maar hebben als hoofdindicatie hypertensie.

De *langwerkende nitraten* zijn geregistreerd voor stabiele angina pectoris; zij worden ook toegepast bij instabiele angina pectoris. Het langwerkende nitraat nicorandil is alleen geregistreerd voor stabiele angina pectoris indien bètablokkers onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd zijn. Er zijn echter aanwijzingen dat het ook werkzaam is bij instabiele vormen van angina pectoris [3,4]. De orale vormen van de overige langwerkende nitraten zijn tevens geregistreerd voor matig tot ernstig hartfalen als 'add on' aan standaardtherapie; de hoofdindicatie is echter angina pectoris. Ze worden daarbij zowel in mono- als combinatietherapie toegepast.

De dihydropyridine *calciumantagonisten* zijn ondergebracht in een cluster met als (hoofd)indicatie hypertensie. Een deel van deze calciumantagonisten zijn naast essentiële hypertensie, ook geregistreerd voor stabiele angina pectoris én instabiele vormen van angina pectoris (vasospastisch: Prinzmetal angina pectoris). Verapamil en diltiazem zijn geregistreerd voor angina pectoris, inclusief de vasospastische vorm, indien bètablokkers zijn gecontra-indiceerd en verder voor essentiële hypertensie. Verapamil heeft verder nog onder andere een aantal cardiale ritmestoornissen als indicatie en hypertrofische cardiomyopathie.

Ranolazine is het enige middel dat alleen als adjuvant is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris, maar het is ook werkzaam in monotherapie (EPAR, 1b tekst).

Conclusie: het indicatiegebied van ranolazine en de langwerkende nitraten is gelijksoortig. Het indicatiegebied van de bètablokkers en de calciumantagonisten is niet gelijksoortig met dat van ranolazine.

Gelijke toedieningsweg

Alle bovenstaande geneesmiddelen worden oraal ingenomen, uitgezonderd de nitroglycerinepleisters. Gebruik van pleisters voor systemische werking wordt in het GVS echter gelijkgesteld aan een orale toediening.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alle bovenstaande geneesmiddelen zijn met name bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: de te vergelijken middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Direct vergelijkende onderzoeken van combinatietherapie met ranolazine versus andere combinatietherapieën bij stabiele angina pectoris ontbreken. Indirecte vergelijkingen bij stabiele angina pectoris zijn van beperkte waarde door onduidelijkheid over in hoeverre de onderzochte patiënten vergelijkbaar zijn. In kortdurend onderzoek geeft ranolazine als toevoeging aan bètablokkers of calciumantagonisten een beperkte verbetering van de inspanningstolerantie. Het is echter niet duidelijk of

deze beperkte verbetering een overschatting vormt, omdat de onderzoeken methodologische beperkingen hebben, zoals de niet-optimale doseringen van de eerstelijns middelen en de veelal hogere dosering van ranolazine dan de geregistreerde dosering. Daarnaast zijn meer gegevens nodig bij de juiste patiëntenpopulatie, namelijk patiënten die niet uitkomen met de eerstelijns middelen wegens gebrek aan effectiviteit, contra-indicaties en bijwerkingen. Een gedeelte van de bijwerkingen van ranolazine is vergelijkbaar met de langwerkende nitraten of de calciumantagonisten. Alle groepen hebben daarnaast nog specifieke bijwerkingen zoals verlenging van QT interval voor ranolazine, hypotensie voor de langwerkende nitraten en (enkel)oedeem voor de calciumantagonisten. Bij hogere doseringen en bij patiënten met een verhoogd risico zoals ouderen, lichaamsgewicht ≤ 60 kg, lever- of nierfunctiestoornissen, hartfalen kunnen zowel de frequentie als de ernst van de bijwerkingen van ranolazine sterk toenemen. De toepasbaarheid van ranolazine wordt verder beperkt doordat ranolazine met een groot aantal geneesmiddelen interacties vertoont.

Conclusie: er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen ranolazine en de overige middelen waarmee is vergeleken.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat ranolazine niet onderling vervangbaar is met de bètablokkers, langwerkende nitraten en met de calciumantagonisten.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Ranolazine is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel en kan daarom niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Bekeken moet worden of ranolazine in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde ten opzichte van het totale beschikbare therapeutische arsenaal.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebepaling

De uitgevoerde onderzoeken met ranolazine hebben methodologische beperkingen, zoals de niet-optimale doseringen van de eerstelijns middelen en de veelal hogere dosering van ranolazine dan de geregistreerde dosering. Tevens is niet specifiek gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie van patiënten die niet uitkomen met eerstelijns therapieën. Daarnaast laat ranolazinetoevoeging aan de bestaande anti-angineuze medicatie (calciumantagonisten [diltiazem, amlodipine] of bètablokkers) nagenoeg geen verbetering zien. De interpretatie van de resultaten met ranolazine worden verder bemoeilijkt door het

ontbreken van direct vergelijkende onderzoeken met de overige eerstelijns combinatietherapieën. Indirecte vergelijkingen bij stabiele angina pectoris zijn van beperkte waarde door onduidelijkheid over in hoeverre de onderzochte patiënten vergelijkbaar zijn. De meest voorkomende bijwerkingen van ranolazine zijn duizeligheid, misselijkheid en braken. Een belangrijke maar minder vaak voorkomende bijwerking vormt syncope, meestal berustend op vasovagale of orthostatische reacties. Verdere specifieke bijwerkingen zijn obstipatie en verlenging van het QT interval. Bij hogere doseringen en bij patiënten met een verhoogde plasmaspiegel van ranolazine zoals bij lichaamsgewicht ≤ 60 kg, lever- of nierfunctiestoornissen en hartfalen kunnen zowel de frequentie als de ernst van de bijwerkingen sterk toenemen. In tegenstelling tot de andere middelen die worden toegepast bij de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris is tot nu toe voor ranolazine geen negatief effect op de hartfrequentie en bloeddruk vastgesteld.

De ervaring met ranolazine is beperkt tot voldoende. Met andere middelen voor angina pectoris als nitraten, β -blokkers en calciumantagonisten is de ervaring ruim. Ranolazine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis en bij matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4 remmers en antiaritmica klasse 1a of III anders dan amiodaron is gecontra-indiceerd. De toepasbaarheid wordt verder beperkt doordat ranolazine met een groot aantal geneesmiddelen interacties vertoont.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Ranolazine als adjuvans bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft een therapeutische minderwaarde. Door methodologische beperkingen in de klinische onderzoeken is het niet mogelijk om te bepalen of de beperkte verbetering van de inspanningstolerantie die wordt gevonden een overschatting is. Daarnaast wordt de toepasbaarheid van ranolazine beperkt door de nauwe veilige therapeutische marge en het optreden van veel interacties met middelen die vaak voor deze groep patiënten worden voorgeschreven.

3. Conclusie

Ranolazine is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen en kan dus niet geplaatst worden op bijlage 1A. Ranolazine heeft een therapeutische minderwaarde bij patiënten met stabiele angina pectoris.

3.a.1. Literatuur

1 Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2006, p.355-6

2 NHG-Standaard Angina pectoris december 2004

3 Kaski JC. Management of vasospastic angina—role of nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9 [Suppl 2]: 221-7

4 Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection bij opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. Eur Heart J 1999; 20: 51-7

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport ranolazine (Ranexa®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ranolazine (Ranexa®) Tablet met gereguleerde afgifte 375 mg, 500 mg, 750 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere beschikbare tweevoudige combinatiebehandelingen, te weten β -blokkers + nitraten en β -blokkers + Ca-antagonisten. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Effectiviteit: De uitgevoerde onderzoeken met ranolazine hebben methodologische beperkingen, zoals de niet-maximaal verdraagbare doseringen van de eerstelijns middelen en de veelal hogere dosering van ranolazine dan de geregistreerde dosering. Tevens is niet specifiek gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie van patiënten die niet uitkomen met eerstelijns therapieën. Daarnaast laat ranolazinetoevoeging aan de bestaande anti-angineuze medicatie (calciumantagonisten [diltiazem, amlodipine] of bètablokkers) geen klinisch relevante verbetering zien. De interpretatie van de resultaten met ranolazine worden verder bemoeilijkt door het ontbreken van direct vergelijkende onderzoeken met de overige eerstelijns combinatietherapieën. Indirecte vergelijkingen bij stabiele angina pectoris zijn van beperkte waarde door onduidelijkheid over in hoeverre de onderzochte patiënten vergelijkbaar zijn.

Bijwerkingen: De meest voorkomende bijwerkingen van ranolazine zijn duizeligheid, misselijkheid en braken. Een belangrijke maar minder vaak voorkomende bijwerking vormt syncope, meestal berustend op vasovagale of orthostatische reacties. Verdere specifieke bijwerkingen zijn obstipatie en verlenging van het QT interval. Bij hogere doseringen en bij patiënten met een verhoogde plasmaspiegel van ranolazine zoals bij lichaamsgewicht ≤ 60 kg, lever- of nierfunctiestoornissen en hartfalen kunnen zowel de frequentie als de ernst van de bijwerkingen sterk toenemen. In tegenstelling tot de andere middelen die worden toegepast bij de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris is tot nu toe voor ranolazine geen negatief effect op de hartfrequentie en bloeddruk vastgesteld.

Kwaliteit van leven: Ondanks verbetering in een enkel onderdeel van de kwaliteit van leven vragenlijst, acht de commissie dit niet van doorslaggevend belang bij de bepaling van de therapeutische waarde.

Ervaring: De ervaring met ranolazine is voldoende. Met andere middelen voor angina pectoris als nitraten, β -blokkers en calciumantagonisten is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid: Ranolazine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis en bij matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4 remmers en antiaritmica klasse 1a of III anders dan amiodaron is gecontra-indiceerd. De toepasbaarheid wordt verder beperkt doordat ranolazine met een groot aantal geneesmiddelen interacties vertoont.

Gebruiksgemak: Gebruiksgemak van ranolazine komt overeen met andere middelen voor angina pectoris.

Eindconclusie therapeutische waarde

Ranolazine als adjuvans bij de behandeling van stabiele angina pectoris heeft een therapeutische minderwaarde. Door methodologische beperkingen in de klinische onderzoeken is het niet mogelijk om te bepalen of de beperkte verbetering van de inspanningstolerantie die wordt gevonden klinisch relevant is. Daarnaast wordt de toepasbaarheid van ranolazine beperkt door de nauwe veilige therapeutische grenzen en het optreden van veel interacties met middelen die vaak voor deze groep patiënten worden voorgeschreven.

2. Inleiding

ranolazine

Geneesmiddel	Ranexa®
Samenstelling	Ranolazine. Tablet met gereguleerde afgifte 375 mg, 500 mg, 750 mg.
Geregistreerde indicatie	Ranexa is geïndiceerd als extra therapie voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende kunnen worden gereguleerd door eerstelijns anti-angineuze therapieën (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten) of deze niet verdragen.
Dosering	Volwassenen: de aanbevolen startdosering is tweemaal daags 375 mg. Na 2-4 weken verhogen tot tweemaal daags 500 mg en, afhankelijk van de reactie van de patiënt, eventueel verder verhogen tot aan een aanbevolen maximale dosis van tweemaal daags 750 mg. Zorgvuldige dosistitratie wordt aanbevolen bij ouderen, bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-80 ml/min), een lichte leverfunctiestoornis, een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV) en bij gebruik van matig sterke CYP3A4-remmers of Pg-remmers.
Werkingsmechanisme	Mogelijk een lichte anti-angineuze werking door remming van de late natriumstroom in hartcellen. Dit vermindert de intracellulaire natriumaccumulatie, wat leidt tot een daling van de intracellulaire calciumoverbelasting. Hierdoor verbetert waarschijnlijk de myocardiale relaxatie en vermindert daardoor de linker ventriculaire diastolische stijfheid.
Bijzonderheden	In dit rapport wordt ranolazine, tablet met gereguleerde afgifte belicht. Ranolazine is eerder getest in een "immediate-release" vorm met geringere effectiviteit.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Etiologie. Coronaire hartziekten zijn het gevolg van aderverkalking (atherosclerose). Door zo'n vernauwing in de (kransslag-)aders wordt de bloedtoevoer naar het hart onvoldoende en ontstaat een zuurstoftekort (ischemie) in de hartspier. De voornaamste coronaire hartziekten zijn hartinfarcten en angina pectoris (=letterlijk 'pijn op de borst'). Angina pectoris kenmerkt zich door minder hevige en korterduurende klachten dan bij een hartinfarct. Provocatie van de klachten treedt op door inspanning, koude, warmte, heftige emoties of zware maaltijden.¹ De klachten verdwijnen binnen 15 minuten in rust en/of binnen enkele minuten na gebruik van sublinguale nitraten.

Klinische presentatie. Bij stabiele angina pectoris zijn afwijkingen alleen zichtbaar op het electrocardiogram (ECG) op het moment dat er klachten zijn. Een optredend zuurstoftekort kan eventueel wel worden vastgesteld door onderzoek waarbij het hart wordt belast, bijvoorbeeld bij een loop- of fietstest.

Ernst. Aanhoudende klachten kunnen beperking van lichamelijke inspanning tot gevolg hebben, wat indirect leidt tot het stoppen van de arbeidsparticipatie. Ook treden soms depressies en angsten op. Ernstige complicaties zoals sterfte en een acuut hartinfarct komen jaarlijks bij 2 tot 3% van de patiënten met stabiele angina pectoris voor (Daly et al., 2006).

Prevalentie/Incidentie. In Nederland hebben 329.500 mensen angina pectoris: 178.500 mannen (22,2 per 1.000) en 151.000 vrouwen (18,4 per 1.000 vrouwen). Voor zowel mannen als vrouwen stijgen deze prevalenties met de leeftijd.

De incidentie van angina pectoris was 36.800: 19.200 mannen (2,4 per 1.000) en 17.600 vrouwen (2,1 per 1.000). De jaarprevalenties en incidenties zijn geschat op basis van huisartsenregistraties en zijn gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2003.¹²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Aanvalsbehandeling: sublinguale inname van isosorbidedinitraat(5mg), met als alternatief nitroglycerinespray met 0,4 mg nitroglycerine per dosis.

Onderhoudsbehandeling: bij meer dan 2 aanvallen per week: monotherapie met een cardioselectieve bètablokker, omdat deze minder aanvallen van angina pectoris per week geven dan calciumantagonisten en zij ook beter verdragen worden. Bij bijwerkingen of contra-indicaties (hypotensie, hartfrequentie < 60 slagen/min.) voor bètablokkers komen langwerkende nitraten of calciumantagonisten (m.n. diltiazemen evt. verapamil) ingezet worden als monotherapie. Er is een lichte voorkeur voor nitraten boven calciumantagonisten, vanwege de grotere ervaring met nitraten en omdat deze goedkoper zijn. Nicorandil (hybride van een nitraat en kaliumkanaalopener) is een alternatief, maar op grond van de bredere ervaring heeft isosorbidedimononitraat of -dinitraat de voorkeur. Ivabradine heeft een plaats bij een zeer beperkte subpopulatie van patiënten, die een β -blokker niet verdragen of daarvoor een contra-indicatie hebben en waarbij diltiazem of de combinatie van een langwerkende nitraat en een dihydropyridine calciumantagonist onvoldoende effectief of niet toepasbaar is. (Farmacotherapeutisch Kompas 2009).

Combinatiebehandeling: Bij aanhoudende klachten kan worden overgegaan op een combinatiebehandeling. Eerste keus is een combinatie van bètablokkers met nitraten. Bij contra-indicaties of bijwerkingen kan een bètablokker gecombineerd worden met een calciumantagonist, waarbij de voorkeur uitgaat naar een langwerkend dihydropyridineverbinding zoals nifedipine met vertraagde afgifte. Voordelen van de combinatie nitraten en een calciumantagonist zijn niet aangetoond. De NHG standaard geeft aan dat behandeling met drie middelen (bètablokker, nitraat en calciumantagonist) wijdverbreid is, maar dat voordeel van triple-therapie niet is aangetoond. De richtlijn angina pectoris van de "European Society of Cardiology" (ESC) geeft aan dat dosis van een anti-angina geneesmiddel eerst moet worden geoptimaliseerd, voordat een tweede middel wordt toegevoegd. Daarnaast is het beter over te gaan op een alternatieve tweevoudige combinatie therapie bij falen van de behandeling dan toevoeging van een derde middel. De ESC richtlijn geeft ranolazine een mogelijke therapeutische plaats in combinatie behandeling, indien met conventionele middelen niet wordt uitgekomen. Maar de richtlijn geeft tevens aan dat er slechts

beperkt onderzoek beschikbaar is over ranolazine en dat tegenstrijdig bewijs/verschil van mening bestaat over de effectiviteit van het middel.

Percutane of chirurgische interventies: Bij onvoldoende resultaat van de combinatie behandeling en bij ernstige klachten kan een operatie aan de kransslagaders worden uitgevoerd (coronairchirurgie) of een percutane interventie (behandeling met een stent). Ondanks behandeling met conventionele therapie, of revascularisatie of beide, blijven veel patiënten symptomen houden en behoeven veel patiënten na één jaar weer anti-anginale medicatie.¹²³

Vergelijkende behandeling:

Gezien de geregistreerde indicatie wordt ranolazine vergeleken met de andere beschikbare tweevoudige combinatiebehandelingen, te weten β -blokkers + nitraten en β -blokkers + Ca-antagonisten.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 8 december 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Humans, Clinical Trial, Letter, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Dutch. Deze search leverde geen relevante aanvullende resultaten op.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ranolazine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Allereerst zal de waarde van het toevoegen van ranolazine aan standaardtherapie worden vastgesteld in placebogecontroleerd onderzoek. Vervolgens vergelijkt dit rapport de gevonden resultaten met beschikbare informatie over de tweevoudige combinatiebehandelingen β -blokkers + nitraten en β -blokkers + Ca-antagonisten.

4.a. Effectiviteit

Criteria voor de effectiviteitsbepaling

Relevante criteria staan vermeld in de EMEA richtlijn "klinisch onderzoek van anti-anginale medicinale producten in stabiele angina pectoris". Het voornaamste criterium van effectiviteit is het meten van fysieke inspannings belasting.⁴ Hieronder vallen totale inspanningsduur, maximale "MET (metabolic equivalent)" niveau dat wordt bereikt, maximale werkhoeveelheid, maximale hartslag en "the double product" (= product van hartslag en systolische bloeddruk ook wel RPP genoemd). Deze waarden dienen te zijn gemeten bij dalspiegels van het medicijn (aan het einde van een dosisinterval) en herhaaldelijk getest te zijn onder medische supervisie.

Naast fysieke inspanningstesten kan ook "anginale pijn" worden gemeten via een patiënten dagboek, alswel het gelijktijdig gebruik van kortdurende nitraten. Daarnaast klinisch bewijs van symptomatische verbetering betreffende anginale pijn en "Health-related Quality of Life". Tot slot kunnen morbiditeit en overlijden een onderdeel zijn van de effectiviteits bepaling.

Studies behoren gerandomiseerd, dubbel-blind, gecontroleerd met een parallelle controle groep te zijn opgesteld. Hierbij dient een actieve controle ingezet te zijn en de studie minimaal 12 weken duren. Voor veiligheid dienen patiënten 6 maanden tot een jaar gevolgd te zijn.

De ranolazine tablet met gereguleerde afgifte is in 4 grote klinische studies getest, genaamd MARISA (CVT 3031), CARISA (CVT 3033), ERICA (CVT 3037) en MERLIN-TIMI-36 (CVT 3036). Het MARISA onderzoek wordt niet beschreven in dit rapport omdat dit een dose finding studie betreft. De MERLIN studie wordt eveneens niet beschreven, omdat de onderzoekspopulatie van deze studie (non-ST elevatie acuut coronair syndroom) niet overeenkomt met de populatie waarvoor het ranolazine is geregistreerd.

CARISA⁵

Gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, drie-armig onderzoek (n=823, vervolgdur 12 weken), bij patiënten met stabiele angina pectoris. In dit onderzoek werden patiënten gerandomiseerd tot toevoeging van 750 mg of 1000 mg ranolazine (2x/dag) of placebo aan de

behandeling met eenmaaldaags de bètablokker atenolol (50 mg), of de calciumblokker diltiazem (180 mg) of de dihydropyridine calciumantagonist amlodipine (5 mg). Met overige antiangineuze medicaties werd minimaal 5 dagen voorafgaand aan de eerste kwalificatie test gestopt.

Primaire eindpunt: verandering inspanningsduur ten opzichte van de uitgangswaarde in de inspanningstest tijdens de dalconcentratie van ranolazine.

Secundaire eindpunten: inspanningsduur bij piekconcentratie ranolazine, aanvang van angina en ST-segment depressie vanaf 1 mm (=electrocardiografische bewijs van myocardiale ischemie) bij zowel lage als hoge spiegels, effect op angina aanvallen en op nitroglycerine gebruik.

Inclusie criteria: stabiele angina pectoris gedurende minimaal 3 maanden. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden reproduceerbare angina, ischemische 1 mm ST depressie en gelimiteerd vermogen tot beweging op een loopband (3-9 minuten) gedurende anti-angina behandeling met de meest gangbare doseringen.

Exclusie criteria: Conditie die ECG of ETT interpretatie kunnen bemoeilijken. Hartfalen (NYHA klasse III of IV), of een invasieve revasculatisatiebehandeling (PTCA, CABG) binnen 2 maanden voor deelname.

Aangezien 1000 mg 2dd niet de geregistreerde dosering is, worden de uitkomsten bij deze dosering niet beschreven bij deze studie.

Primaire uitkomst: In de ranolazine groep (tijdens dalconcentratie) was de toename van de inspanningsduur met 115,4 ($\pm 8,0$) sec ten opzichte van de uitgangswaarde 416,4 ($\pm 6,2$) statistisch significant groter dan in de placebogroep met 91,7 ($\pm 8,3$) sec ten opzichte van uitgangswaarde 418,3 ($\pm 6,3$) [verschil 23,7 (SD 10,9) sec; $p=0,03$]. De uitkomsten van 3 verschillende achtergrond therapieën niet apart beschreven, maar de onderzoekers merken op dat de toename van de inspanningsduur onderling vergelijkbaar is.

Secundaire uitkomsten: Bij piekconcentraties van ranolazine nam de inspanningsduur toe met 34 ($\pm 10,7$) seconden bij 750 mg ranolazine ten opzichte van placebo behandeling ($p=0,001$).

De gemiddelde verlenging in tijdsduur tot optreden van angina ten opzichte van de placebo was 29,7 ($\pm 12,1$) seconden voor 750 mg tijdens dalmoment ($p=0,01$), en 38,0 ($\pm 12,4$) seconden voor 750 mg ranolazine tijdens de piekconcentraties van ranolazine ($p=0,002$).

De gemiddelde verandering in tijdsduur tot optreden van ischemie (tijd tot ST depressie > 1mm) ten opzichte van placebo was 19,9 seconden voor 750 mg tijdens dalmoment (dit was niet significant), en 40,8 seconden voor 750 mg ranolazine tijdens piekconcentratie van ranolazine. Op de meting van van het optreden van ischemie tijdens dalmoment na, waren alle hierboven genoemde uitkomsten van ranolazine behandeling statistisch significant verschillend met placebo behandeling.

Discussie CARISA studie: De pivotal studie CARISA heeft ernstige methodologische beperkingen. Ten eerste waren de doseringen van de achtergrond therapieën atenolol, diltiazem en amlodipine lager dan de maximaal geregistreerde doseringen. Daarnaast is niet specifiek gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie van patiënten die niet uitkomen met eerstelijns therapieën. Bij de waarde van de gerapporteerde resultaten kunnen daarom vraagtekens worden gezet. In de CARISA studie trad een statistisch significante doch geringe toename op van de inspanningsduur en de tijd tot aanvang van anginale pijn bij toevoeging van ranolazine (t.o.v. placebo) aan de antiangineuze therapie (β -blokker of calciumantagonist). Onder deze niet optimale condities heeft ranolazine nagenoeg geen effect op de eindpunten ten opzichte van een groot placebo effect.

Tabel 1 Overzicht verandering totale inspanningsduur, tijd tot ischemie en tijd tot aanvang angina aanval in de CARISA studie bij 2xdaags 750 mg ranolazine bij dalniveaus (ITT populatie).

	Verandering t.o.v. beginwaarden (in sec (SD))			p-waarde
	achtergrond antianginale medicatie + placebo	achtergrond antianginale medicatie + ranolazine	verschil ranolazine vs placebo	
# patiënten	258	272		
Tijd tot ST depressie > 1 mm*	125,1 ± 9,2	145,1 ± 9,0	19,9 ± 12,2	0,1
Tijd tot aanvang van angina	114,3 ± 9,2	144,0 ± 8,9	29,7 ± 12,1	0,01
Totale inspanningsduur	91,7 ± 8,3	115,4 ± 8,0	23,7 ± 10,9	0,03

* deze getallen voor totale inspanningsduur zijn niet significant gevonden bij dalspiegels, wel bij piekconcentraties.

ERICA⁶

Studie om het effect van ranolazine op angina te bepalen bij patiënten met stabiele angina pectoris, met aanhoudende symptomen ondanks de maximaal geregistreerde dosis van de dihydropyridine caliumantagonist amlodipine. Het onderzoek was placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd opgezet met parallelle groepen (n=565). De studie opzet is basistherapie van amlodipine (10 mg) voor de hele studie periode. Gedurende de patiëntentestfase van 2 weken werd deze aangevuld met placebo therapie. Daarna kregen patiënten naast amlodipine gedurende 1 week een startdosering van 500 mg ranolazine (2x daags) of placebo, vervolgens 6 weken lang ranolazine (1000 mg 2xdaags) of placebo. Gedurende deze periode van in totaal negen weken kreeg 46% van de patiënten een langwerkend nitraat naast de overige therapieën.

Primaire eindpunt: effect op het gemiddelde aantal zelfgerapporteerde angina voorvallen gedurende 6 weken van 2dd 1000 mg ranolazine behandeling.

Secundaire eindpunten: effect op de gemiddelde wekelijkse nitroglycerine inname en verandering in 5 dimensies (angina frequentie, fysieke limitatie, anginale stabiliteit, perceptie van ziekte, tevredenheid van behandeling) Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Inclusie criteria: chronische stabiele angina ≥ 3 maanden, ≥ 3 aanvallen van angina per week gedurende de kwalificatie periode ondanks 10 mg amlodipine per dag.

Exclusie criteria: Hartfalen NYHA klasse IV, instabiele angina.

Bij de analyse van de gegevens zijn extreme uitschieters de top 2% (47-160 angina aanvallen/week) en laagste 2%, niet meegenomen om het effect van deze uitschieters te beperken.

Primaire uitkomst:

Het gemiddelde aantal angina aanvallen per week nam af van 5,68 ± 0,26 naar 3,31 ± 0,22 bij de placebo groep en van 5,59 ± 0,21 naar 2,88 ± 0,19 bij de ranolazine groep (p-waarde voor dit verschil = 0,028) (zie tabel 2).

Secundaire uitkomst:

Het gemiddelde wekelijkse gehalte van nitraatinname daalde van 5,02 ± 0,33 naar 2,68 ± 0,22 bij de placebo groep en van 4,43 ± 0,26 naar 2,03 ± 0,20 bij de ranolazine groep (p-waarde voor dit verschil = 0,014). Overeenkomstig met de primaire uitkomst liet de SAQ score een statistisch significante verbetering zien op het onderdeel angina frequentie voor patiënten die met ranolazine

werden behandeld ten opzichte van patiënten die placebobehandeling kregen. Geen verbetering werd gevonden op de overige onderdelen.

Subgroep analyse:

Daarnaast zijn een aantal subgroep analyses uitgevoerd. Aangezien niet duidelijk is of deze subgroepanalyse van tevoren was vastgesteld is de uitkomst niet meegenomen in dit rapport.

Discussie ERICA studie: In tegenstelling tot de MARISA studie heeft de ERICA studie wel de optimale dosering van achtergrond therapie. Desondanks heeft de studie ook ernstige methodologische beperkingen. Dit zijn een te hoge dosering van ranolazine (de maximaal geregistreerde dosering van ranolazine is tweemaal daags 750 mg) en dat niet duidelijk is of specifiek is gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie van patiënten die niet uitkomen met eerstelijns therapieën. Ook de ERICA studie laat een groot placebo effect zien. Zo is de afname van het wekelijkse aantal angina pectoris aanvallen 48% bij toevoeging van ranolazine ten opzichte van 42% bij placebo (respectievelijk 2,71 aanvallen/week versus 2,37).

Tabel 2: effectiviteit van ranolazine en placebo als toevoeging aan amlodipine (ERICA studie).

	<i>ranolazine + amlodipine (277 patiënten)</i>	<i>placebo + amlodipine (281 patiënten)</i>	<i>p-waarde van dit verschil</i>
<i>gem. aantal angina aanvallen/ week, uitgangswaarde</i>	5,59 ± 0,21	5,68 ± 0,26	0,48
<i>gem. aantal angina aanvallen/week, ged. de laatste 6 weken van het onderzoek</i>	2,88 ± 0,19	3,31 ± 0,22	0,028
<i>afname (%)</i>	2,71 (48%)	2,37 (42%)	
<i>gem. nitraatinname/ week, uitgangswaarde</i>	4,43 ± 0,26	5,02 ± 0,33	0,18
<i>gem. nitraatinname/ week, ged. de laatste 6 weken van het onderzoek</i>	2,03 ± 0,20	2,68 ± 0,22	0,014
<i>afname (%)</i>	2,40 (50%)	2,34 (47%)	

Combinatie therapieën van bèta-blokker met calciumantagonist of met nitraat

Een meta-analyse heeft 22 RCTs, waarin bèta-blokker en calciumantagonist therapieën zijn vergeleken, naast elkaar gezet. Tijd tot 1 mm ST-segment depressie, tijd tot aanvang van anginale pijn en totale inspanningsduur zijn alle toegenomen bij combinatietherapie van calciumantagonist met bètablokker ten opzichte van bètablokker monotherapie (respectievelijk met 8, 12, en 5%). Deze verschillen waren alleen significant binnen 6 uur na medicijn inname.⁷

De hoeveelheid onderzoeken die zijn uitgevoerd om het effect van de combinatie van nitraat met een bètablokker te bepalen is beperkt. De fabrikant heeft een artikel uit de Lancet toegevoegd, waarin alleen een klein voordeel werd gevonden op totale inspanningsduur als isosorbide mononitraat (40mg/dag) aan atenolol (100mg per dag) was toegevoegd. Op andere parameters of bij de combinatie van atenolol aan nifedipine (40mg/dag) werden geen significante verschillen gemeten. Hierop baseren de auteurs dat combinatietherapie weinig tot niets toevoegt aan monotherapie en concluderen zij dat veel patiënten met angina pectoris farmacologisch overbehandeld worden.⁸ Ook een publicatie van Thadani 1999, geeft aan dat monotherapie vaak even effectief is als combinatie therapie. De auteurs geven wel aan dat combinatietherapie van een bètablokker met LANs effectief is bij patiënten die ondanks monotherapie van bètablokkers symptomatisch blijven. De grootte van dit effect wordt echter niet toegelicht.⁹

Discussie: Direct vergelijkende onderzoeken van ranolazine ontbreken als adjuvante therapie ten opzichte van andere combinatietherapieën. In de gepubliceerde meta-analyses van combinatietherapieën komt ook slechts een bescheiden effect van toevoeging van een tweede middel naar voren. Door de beperkingen van de studies met ranolazine is het moeilijk op basis van indirecte vergelijking, waarbij onduidelijk is in hoeverre de patiënten in de verschillende onderzoeken vergelijkbaar zijn, een uitspraak te doen over de vergelijkbaarheid van ranolazine in combinatietherapie.

De toevoeging van ranolazine aan een langwerkend nitraat of bètablokker bij patiënten die hiermee onvoldoende kunnen worden gereguleerd, is nog onvoldoende onderzocht, zodat over het effect hierbij geen uitspraak kan worden gedaan. In het EPAR wordt op basis van het klinisch onderzoek geconcludeerd dat de werkzaamheid bij het verlichten van de symptomen bij angina pectoris matig is.

Conclusie: De uitgevoerde onderzoeken met ranolazine hebben methodologische beperkingen, zoals de niet-maximaal verdraagbare doseringen van de eerstelijns middelen en de veelal hogere dosering van ranolazine dan de geregistreerde dosering. Tevens is niet specifiek gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie van patiënten die niet uitkomen met eerstelijns therapieën. Daarnaast laat ranolazinetoevoeging aan de bestaande anti-angineuze medicatie (calciumantagonisten [diltiazem, amlodipine] of bètablokkers) geen klinisch relevante verbetering zien. De interpretatie van de resultaten met ranolazine worden verder bemoeilijkt door het ontbreken van direct vergelijkende onderzoeken met de overige eerstelijns combinatietherapieën. Indirecte vergelijkingen bij stabiele angina pectoris zijn van beperkte waarde door onduidelijkheid over in hoeverre de onderzochte patiënten vergelijkbaar zijn.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen van ranolazine die als meest voorkomend zijn gemeld, zijn duizeligheid, misselijkheid en braken. Een belangrijke, maar minder vaak voorkomende bijwerking vormt syncope, meestal berustend op vasovagale of orthostatische reacties. Verdere specifieke bijwerkingen zijn constipatie en verlenging van het QT interval.

ROLE studie

De ROLE studie is een open vervolgonderzoek van de MARISA en CARISA studies met N=746 en de vervolgduur gemiddeld 2,82 jaar. De meest voorkomende bijwerkingen waren duizeligheid en constipatie, maar deze waren meestal niet zo ernstig dat ze voor studiestop zorgden. Een totaal van 571 (76,7%) patiënten heeft 2 jaar ranolazine gebruikt, met de volgende maximale doseringen tweemaal per dag: 1000 mg (58%), 750 mg (28%) en 500 mg (14% van de patiënten). Verscheidene hartgerelateerde bijwerkingen (angina pectoris, onstabiele angina, pijn op de borst, hartinfarct, hypertensie en acute hartaanval) uit de ROLE studie worden niet vermeld in de 1B tekst en lijken aandoening gerelateerd te zijn.

Uit de MARISA trial komt naar voren dat de bijwerkingen dosisgerelateerd zijn met een sterke toename in aantallen en ernst van de bijwerkingen bij de hogere doseringen (bij tweemaaldaags 1500 mg traden tweemaal zoveel bijwerkingen op als bij tweemaaldaags 750 mg). Er zijn veel factoren die de spiegel van ranolazine kunnen verhogen en daarnaast zijn er ook grote interindividuele farmacokinetische verschillen. Voor specifieke patiëntengroepen zie 4.e.

Toepasbaarheid, Waarschuwingen/Voorzorgen

VERLENGING QTc interval

Een verlenging van het QT interval geeft een verhoogd risico van maligne ventriculaire tachy- aritmieën, met name torsade de pointes. In de ROLE studie is een gemiddelde verlenging van het QTc interval van 2,4 ms ($p < 0,001$) gevonden. Bij 10 patiënten (1,2%) werd een verlenging van meer dan 500 ms waargenomen. De patiënten zijn niet gestopt met de behandeling vanwege QTc verlenging en er is ook geen geval van torsades de pointes gerapporteerd. In de EMEA richtlijn betreffende deze verlenging staat dat medicijnen met een gemiddelde verlenging van het QT/QTc interval van rond de 5 ms geen torsades de pointes veroorzaken.¹⁰

Hemodynamische parameters

In gecontroleerd onderzoek werd een minimale afname van de gemiddelde hartfrequentie (< 2 slagen/min) en van de gemiddelde systolische druk (< 3 mm Hg) waargenomen bij ranolazine als mono- of als combinatietherapie. Het EPAR ziet op grond van het farmacodynamische profiel (geen negatieve hemodynamische effecten plus een nieuw werkingsmechanisme) een plaats voor ranolazine bij patiënten die intolerant zijn voor of symptomen blijven houden op conventionele therapie met de maximaal tolereerbare dosering.

Studiestop

Tijdens de voorafgaande CARISA studie stopten 30% van de patiënten na 1 jaar en 41% na 2 jaar. In een "Note to the editor" reactie op de CARISA publicatie wordt de kanttekening geplaatst dat het klinische lot onbekend is van deze grote aantallen gestopte patiënten.¹¹ In het ROLE vervolgonderzoek stopten 173 patiënten (23,3%) binnen 2 jaar met het ranolazinegebruik, vanwege de volgende redenen: vrijgekozen stop (6,0%), overlijden (4,6%) en ongewenste effecten (9,7%). De vaakst gerapporteerde ongewenste effecten die leidden tot studiestop waren duizeligheid, misselijkheid en angina pectoris.

Bèta-blokkers, nitraten, calciumantagonisten

Bètablokkers geven een vermindering van de hartfrequentie en daling van de bloeddruk. Bijwerkingen van bètablokkers kunnen zijn: provocatie van astma-aanvallen, acuut hartfalen, geleidingsstoornissen en verslechterde perifere circulatie. Verder treden soms vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn en potentiële stoornissen op. Ook kunnen huidreacties optreden en bij lipofiele bètablokkers slaapproblemen.

Nitraten hebben de volgende bijwerkingen: een tintelend gevoel onder de tong, hoofdpijn en een rood gezicht en verder duizeligheid, hypotensie en hartkloppingen, reflextachycardie.

De bijwerkingen van de *calciumantagonisten* hangen samen met het specifieke werkingsmechanisme van de verschillende groepen: verapamil, diltiazem en een groep van chemisch verwante dihydropyridineverbindingen [nifedipinegroep]. Voor alle calciumantagonisten zijn ongewenste vaatverwijdende effecten zoals hoofdpijn, 'flushing' en duizeligheid gemeld. Deze bijwerkingen staan vooral bij de dihydropyridinen op de voorgrond en hangen samen met een hoge plasmaspiegel. Preparaten met gereguleerde afgifte en langwerkende dihydropyridinen, waarbij hoge piekspiegels worden vermeden of afwezig zijn, geven minder vaatverwijdende bijwerkingen en daardoor ook minder reflextachycardie. Verder treden bij alle calciumantagonisten hypotensie, lichte hartkloppingen, maag-darmklachten en enkeloedeem op. Enkeloedeem komt vaker voor bij de dihydropyridinen, ook bij preparaten met gereguleerde afgifte. Een mogelijke oorzaak is toegenomen capillaire druk of afgenomen lymfatische afvoer, die niet reageert op diuretica.

Verapamil en in geringere mate diltiazem veroorzaken door hun negatief-inotroop en -chronotroop effect eerder bradycardie en door hun negatief-dromotroop effect soms geleidingsstoornissen. Verder is alleen bij verapamil als bijwerking hartfalen gemeld. Calciumantagonisten kunnen door verslapping van de gladde spieren ook oesophageale reflux veroorzaken. Obstipatie treedt met name op bij verapamil.

Indien een bètablokker wordt gecombineerd met een calciumantagonist gaat de voorkeur uit naar een langwerkend dihydropyridine (bijvoorbeeld nifedipine met vertraagde afgifte), omdat bij gelijktijdig gebruik van een bètablokker met verapamil of diltiazem sinusbradycardie, AV-blok en hartfalen kunnen voorkomen.

Conclusie: De meest voorkomende bijwerkingen van ranolazine zijn duizeligheid, misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen kunnen ook in dezelfde of mindere mate bij de overige middelen voor angina pectoris optreden. Een belangrijke bijwerking van ranolazine die soms voorkomt is syncope, meestal berustend op vasovagale of orthostatische reacties. Verdere specifieke bijwerkingen zijn obstipatie en verlenging van het QT interval. Bij hogere doseringen en bij patiënten met een verhoogde plasmaspiegel van ranolazine zoals bij lichaamsgewicht ≤ 60 kg, lever- of nierfunctiestoornissen en hartfalen kunnen zowel de frequentie als de ernst van de bijwerkingen sterk toenemen. In tegenstelling tot de andere middelen die worden toegepast bij de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris is tot nu toe voor ranolazine geen negatief effect op de hartfrequentie en bloeddruk vastgesteld.

4.c. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is gemeten met behulp van de Seattle Angina Questionnaire in de ERICA studie. Uikomstmaten waren verandering in 5 dimensies (angina frequentie, fysieke limitatie, anginale stabiliteit, perceptie van ziekte, tevredenheid van behandeling). Op het eerste domein van de SAQ score, angina frequentie treedt een statistisch significant effect op ($p=0,008$) bij ranolazine behandeling ten opzichte van placebo. Geen significante verschillen werden gevonden bij de overige dimensies van de SAQ.

Conclusie: Ondanks verbetering in een enkel onderdeel van de kwaliteit van leven vragenlijst, acht de commissie dit niet van doorslaggevend belang bij de bepaling van de therapeutische waarde.

4.d. Ervaring

Ranolazine is door de FDA toegelaten op de markt op 27 januari 2006 en door EMEA is op 9 juli 2008 een marktvergunning verleend. In klinische studies is bij 4257 patiënten ervaring opgedaan. Voor chronische stabiele angina zijn 746 patiënten langere tijd gevolgd (gemiddeld 2,8 jaar), waarvan 571 patiënten 2 jaar of meer. In de VS zijn inmiddels 230.000 patiënten met ranolazine behandeld. Het middel is ≥ 3 jaar op de markt, en waarschijnlijk is aan het criteria > 20.000 patiëntjaren voldaan. De ervaring met de nitraten, β -blokkers en calciumantagonisten is ruim.

Conclusie: De ervaring met ranolazine is voldoende. Met andere middelen voor angina pectoris als nitraten, β -blokkers en calciumantagonisten is de ervaring ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Ranolazine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij matige of ernstige leverfunctiestoornis. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers en antiaritmica klasse Ia of klasse III anders dan amiodaron zijn ook gecontra-indiceerd.

Bèta-blokkers zijn gecontra-indiceerd bij hypotensie en een hartfrequentie lager dan 60 slagen per minuut zijn. Astma, COPD en perifeer arterieel vaatlijden zijn relatieve contra-indicaties.

Nitraten zijn gecontra-indiceerd bij ernstige anemie en hypotensie, ook bij hartfalen door obstructie en bij verhoogde intracranieële druk.

Voor de *calciumantagonisten* vormen cardiogene shock, hartfalen, instabiele angina pectoris en obstructie van het uitstroomkanaal van de linker ventrikel contra-indicaties. Voor de niet-dihydropyridine *calciumantagonisten* tevens: bradycardie, sick-sinussyndroom, tweede- en derdegraads AV-blok.

Toepassing bij ouderen is voor al deze middelen mogelijk.

Zwangerschap/lactatie: Ranolazine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap of lactatie²

Waarschuwingen/Voorzorgen: Ranolazine dient niet te worden toegepast bij patiënten < 18 jaar. Bij oudere patiënten kan blootstelling groter zijn en kunnen bijwerkingen een hogere incidentie hebben en ernstiger zijn. Dit geldt ook voor personen met laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg), patiënten met matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III-IV), bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis of met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis. Voor ranolazine bestaat een waarschuwingskaart, deze is geïntroduceerd om te letten op eventuele contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen.

Interacties: Ranolazine gebruik is potentieel gevaarlijk gezien de smalle therapeutisch veilige spiegel. Een verhoogde blootstelling aan ranolazine kan optreden bij gelijktijdig gebruik van matig sterke CYP3A4-remmers of gebruik van P-gp remmers. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij combinatie met middelen die ook het QT interval verlengen, vanwege het gevaar van toename van ventriculaire aritmieën. In de studies is geen toename van aritmieën of plotselinge hartdood vastgesteld.

De meeste calciumantagonisten hebben eveneens een risico van interacties met CYP3A4 remmers en inductoren.

Conclusie: Ranolazine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis en bij matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4 remmers en antiaritmica klasse Ia of III anders dan amiodaron is gecontra-indiceerd. De toepasbaarheid wordt verder beperkt doordat ranolazine met een groot aantal geneesmiddelen interacties vertoont.

4.f. Gebruiksgemak

Inname van ranolazine is oraal en tweemaal per dag.

Inname van calciumantagonisten die voor angina pectoris geregistreerd zijn is eenmaal per dag oraal; nitraten en β -blokkers worden 1-2 maal per dag oraal ingenomen.

Conclusie: Het gebruiksgemak van ranolazine komt overeen met de andere middelen die worden toegepast bij stabiele angina pectoris.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Geneesmiddelgroep	Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
<i>calciumantagonisten</i>	<i>Amlodipine</i>	0,64 per 30 tabletten	10 mg	0,64
<i>calciumantagonisten</i>	<i>Diltiazem</i>	10,85 per 30 capsules	0,24 g	10,85
<i>nitraten</i>	<i>Isosorbide dinitraat</i>	2,02 per 30 tabletten (40 mg)	60 mg	3,03
<i>bètablokkers</i>	<i>Atenolol</i>	2,48 per 30 tabletten (50 mg)	75 mg	3,72
<i>na-remmer</i>	<i>Ranolazine</i>	61,97 per 60 tabletten	1,5 g	61,97

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van ranolazine

6.a. Claim van de fabrikant

Ranolazine heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten die onvoldoende baat hebben bij de standaard medicamenteuze behandeling of deze niet verdragen. Ranolazine is werkzaam en effectief gebleken en heeft een mild bijwerkingenprofiel.

Door het nieuwe werkingsmechanisme, waardoor ranolazine geen invloed heeft op hemodynamische parameters, vergroot ranolazine de medicamenteuze behandelingsmogelijkheden in de dagelijkse praktijk.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De effectiviteit van ranolazine is ten dele aangetoond met een hogere dosering dan waar het middel voor geregistreerd is. Het is niet duidelijk of de patiëntengroep die in de klinische studies is meegenomen, bestond uit patiënten die onvoldoende baat hebben bij de standaard medicamenteuze eerstelijns therapieën of deze niet verdragen. Daarnaast heeft ranolazine een nauwe therapeutisch veilige spiegel en zijn er vele factoren die de bloedspiegel kunnen beïnvloeden.

Onderzoeken hebben geen statistisch significant effect van ranolazine op hemodynamische parameters als bloeddruk of hartfrequentie aangetoond.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Wegens gebrek aan voldoende gegevens ziet de commissie bij stabiele angina pectoris geen plaats voor toevoeging van ranolazine, indien niet wordt uitgekomen met de eerstelijns anti-angineuze medicatie (bètablokkers en/of calciumantagonisten). Door methodologische beperkingen in de klinische onderzoeken is het niet mogelijk om te bepalen of de beperkte verbetering van de inspanningstolerantie die wordt gevonden klinisch relevant is. Ranolazine heeft daarnaast een nauwe therapeutisch veilige marge en veel farmacologische interacties met middelen die vaak voor deze groep patiënten worden voorgeschreven.

8. Literatuur

-
- ¹ Deckers J.W., Merry A.H.H., Feskens E.J.M., et al. Coronaire hartziekten. De ziekte, de determinanten en de zorg voor de patiënt. Nationaal Kompas Volksgezondheid RIVM.
 - ² Rutten F.H., Bohnen A.M., Schreuder B.P., et al. NHG-Standaard stabiele angina pectoris, tweede herziening. Huisarts Wet 2004; 47(2):83-95.
 - ³ Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. the Lancet 2008; 372:1335-1341.
 - ⁴ EMEA guideline on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris. Committee for medicinal products for human use (CHMP) London, 1 June 2006.
 - ⁵ Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. JAMA 2004; 291(3):309-316.
 - ⁶ Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J. of American College of Cardiology 2006; 48(3): 566-575.
 - ⁷ Klein WW, Jackson G and Tavazzi L Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. Therapy and prevention Coronary Artery Disease 2002; 13: 427-436.
 - ⁸ Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina The Lancet 1991; 338:1036-1039.
 - ⁹ Thadani, Treatment of stable angina. Current Opinion in Cardiology 1999; 14(4):349-358.
 - ¹⁰ The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs November 2005 CHMP/ICH/2/04
 - ¹¹ Hooper Js and Pechlaner C Ranolazine as Add-on therapy of patients with severe chronic angina Note to editor, JAMA 2004 291(16): 1959-1960.
 - ¹¹ Bijlage 1 samenvatting van de productkenmerken EMEA
Ranolazine as Add-on Therapy for Patients With Severe Chronic Angina Christoph Pechlaner and Christian Wiedermann JAMA. 2004;291(16):1959.