

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

Uw brief van  
21 januari 2013

Uw kenmerk  
Farma-3151398

Datum  
11 februari 2013

Ons kenmerk  
ZA/2013012733

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
GVS beoordeling azilsartan (Edarbi®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 21 januari 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel azilsartan medoxomil (Edarbi®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Azilsartan is beschikbaar in de vorm van tabletten 20 mg, 40 mg en 80 mg. Het wordt toegediend in een eenmaal daagse dosering. Het is een angiotensine-II (AT1)-antagonist die is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat azilsartan onderling vervangbaar is met de overige angiotensine-II (AT1)-antagonisten, die zijn geregistreerd voor hypertensie. Deze zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS in het cluster 0C09CAAO V.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat azilsartan kan worden opgenomen in het bovengenoemde cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 40 mg worden gehanteerd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

**Rapport**

## **GVS-rapport Azilsartan (Edarbi®)**

Op 11 februari 2013 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Publicatienummer**

**Uitgave**

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

**Volgnummer**

2013004817

**Afdeling**

Zorg Advies

**Auteur**

Dr. M. van der Graaff

**Doorkiesnummer**

Tel. (020) 797 88 92

**Bestellingen**

GVS-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.1 Azilsartan (Edarbi®)
1	2.a.2 Voorstel fabrikant
1	2.a.3 Beoordeling opnamen in het GVS
1	2.a.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.6 Standaarddosering
5	2.a.7 Conclusie plaats in het GVS
5	3. Conclusie
6	Literatuur

# Azilsartan (Edarbi®)

## 1. Inleiding

In de brief van 21 januari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over azilsartan (Edarbi®)

## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

### 2.a.1. Azilsartan (Edarbi®)

#### **Samenstelling**

Azilsartan medoxomil (als kalium). Tabletten 20 mg, 40 mg, 80 mg.

#### **Geregistreeerde indicatie**

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

### 2.a.2. Voorstel fabrikant

Azilsartan medoxomil is een angiotensine-II (AT1)-antagonist die is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen. In het GVS-cluster 0C09CAAO V zijn de AT1-antagonisten candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan en valsartan opgenomen samen met de renineremmer aliskiren. Binnen dit cluster is dus sprake van twee klassen van geneesmiddelen waarbij de sartanen structuuranaloga van elkaar zijn. Aangezien dit cluster meer dan drie producten bevat, is het mogelijk om voor de beoordeling te volstaan met een marginale toetsing voor opname op bijlage IA.

### 2.a.3. Beoordeling opname in het GVS

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. Azilsartan is een angiotensine-II (AT1)-antagonist. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van azilsartan komen de overige angiotensine-II (AT1)-antagonisten in aanmerking die zijn opgenomen in het cluster 0C09CAAO V (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan en valsartan) op bijlage IA. Omdat azilsartan medoxomil een structuuranaloog is van deze overige zeven angiotensine-II (AT1)-antagonisten kan worden volstaan met een marginale toetsing.

### 2.a.4. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

De AT1-antagonisten in het GVS cluster 0C09CAAO V hebben essentiële hypertensie als hoofdindicatie. Azilsartan is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie en heeft dus een gelijke hoofdindicatie als de middelen in dit cluster.

Enkele AT1-antagonisten kunnen ook bij andere indicaties worden voorgeschreven. Candesartan, valsartan en losartan

kunnen ook bij hartfalen worden toegepast. Irbesartan kan ook bij nefropathie bij volwassenen met hypertensie en type 2 diabetes mellitus worden voorgeschreven en losartan bij hypertensie met diabetes mellitus 2. Valsartan heeft als secundaire indicatie recent myocardinfarct.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied .

**Gelijke toedieningsweg**

De AT1-antagonisten in het GVS cluster 0C09CAAO V zijn allemaal bestemd voor orale inname. Ook azilsartan heeft deze toedieningsweg.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Azilsartan is bestemd voor toepassing bij volwassenen. De AT1-antagonisten in het GVS cluster 0C09CAAO V zijn over het algemeen eveneens bestemd voor toepassing bij volwassenen. Losartan en valsartan zijn daarnaast ook geregistreerd voor toepassing bij kinderen > 6 jaar. Er is echter geen sprake van een specifieke toedieningsvorm bestemd voor kinderen.

Conclusie:

De genoemde middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

In drie direct vergelijkende gerandomiseerde dubbelblinde multicenter studies is de effectiviteit van azilsartan ten aanzien van de verlaging van de 24 uren gemiddelde systolische bloeddruk (primaire uitkomstmaat) onderzocht ten opzichte van olmesartan, valsartan of placebo (tabel 1). De EMA geeft bij dosis-respons studies de voorkeur aan parallel groep studies, waarbij minimaal 4 weken met 1 doseringssterkte behandeld moet worden. In de drie studies wordt de eis van deze behandelduur gehaald. Voor studies naar bijwerkingen is een behandelduur van zes maanden vereist. De studie van Sica et al. voldoet hieraan.

In deze drie studies waren patiënten met primaire hypertensie en een leeftijd van  $\geq 18$  jaar geïncludeerd. De resultaten van de onderzoeksarm met dosis van azilsartan 20 mg zijn in deze marginale toetsing niet opgenomen, omdat de aanbevolen dosis 40 mg is.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de marginale toetsing**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoptzet	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Bakris et al., 2011	Fase III Gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde multicenter studie	1275	Mannen en vrouwen $\geq 18$ jaar met primaire hypertensie: SBP $\geq 150$ mm Hg en < 180	Azilsartan 20, 40 en 80 mg en Olmesartan 40 mg en placebo	6 weken	verandering ten opzichte van baseline in de 24-uurs gemiddelde SBP na zes weken behandeling

			mm Hg en als de 24 uurs gemiddelde SBP $\geq 130$ mm Hg en $\leq 170$ mm Hg.			
White et al., 2011	Fase III Gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde multicenter studie	1291	Mannen en vrouwen $\geq 18$ jaar met primaire hypertensie: SBP $\geq 150$ mm Hg en $\leq 180$ mm Hg en als de 24 uurs gemiddelde SBP $\geq 130$ mm Hg en $\leq 170$ mm Hg.	Azilsartan 20, 40 en 80 mg, Olmesartan 40 mg en Valsartan 320 mg en placebo	6 weken	verandering ten opzichte van baseline in de 24-uurs gemiddelde SBP na zes weken behandeling
Sica et al., 2010	Fase III Dubbelblinde gerandomiseerde multicenter studie	982	Mannen en vrouwen $\geq 18$ jaar met primaire hypertensie: SBP $\geq 150$ mm Hg en $\leq 180$ mm Hg en als de 24 uurs gemiddelde SBP $\geq 130$ mm Hg en $\leq 170$ mm Hg.	Azilsartan 40 en 80 mg en Valvsartan 320 mg	24 weken	verandering ten opzichte van baseline in de 24-uurs gemiddelde SBP na 24 weken behandeling

SBP = systolic blood pressure (systolische bloeddruk)

### *Gunstige effecten*

#### Studie 1

*Opzet:* In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde multicenter studie (n=1275) werd de effectiviteit van azilsartan (AZL 40 mg of 80 mg) vergeleken met olmesartan (OLM-M 40 mg) en placebo bij patiënten met essentiële hypertensie. De behandelduur was 6 weken.

*Resultaten:* Na zes weken behandelen was de 24-uurs gemiddelde systolische bloeddruk afgenomen in de drie actieve behandelgroepen. De afname in bloeddruk was niet significant verschillend tussen AZL 40 mg en OLM-M 40 mg groep (-0,92 mmHg; P = 0,352), maar groter in de AZL 80 mg groep dan in de OLM-M 40 mg groep (-2,1 mmHg; P = 0,038).

#### Studie 2

*Opzet:* In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde multicenter studie (n=1291) werd de effectiviteit van azilsartan (AZL 40 mg of 80 mg) vergeleken met olmesartan (OLM-M 40 mg), valsartan (VAL320) of placebo bij patiënten met essentiële hypertensie. De behandelduur was 6 weken.

*Resultaten:* Na zes weken behandelen was de 24-uurs systolische bloeddruk in de actieve behandelgroepen afgenomen. De veranderingen in 24-uurs systolische bloeddruk waren groter met AZL 80 mg versus OLM-M 40 mg (-2,5 mmHg; P = 0,009), AZL 80 mg versus VAL320 (-4,3 mmHg; P < 0,001) en AZL 40 mg versus VAL320 (-3,2 mmHg; P = 0,001). De verandering in de 24-uurs systolische bloeddruk met AZL 40 mg was niet significant verschillend ten

opzichte van OLM-M (-1,4 mmHg; P = 0,136).

### Studie 3

*Opzet:* In een dubbelblinde gerandomiseerde multicenter studie werd de effectiviteit van azilsartan (AZL 40 mg of 80 mg) vergeleken met valsartan (VAL320). De behandelduur was 24 weken. *Resultaten:* Na 24 weken was de 24-uurs systolische bloeddruk in de drie behandelgroepen afgenomen. De veranderingen waren groter met AZL 40 mg en AZL 80 mg dan met VAL320 (-3,6 mmHg; P < 0,01 en -4,0 mmHg; P < 0,01 respectievelijk).

Concluderend kan worden gesteld dat azilsartan in direct vergelijkend onderzoek ten minste even effectief is in het verlagen van de 24-uurs gemiddelde systolische bloeddruk als de AT1 antagonist olmesartan en valsartan. Het effect van azilsartan op de eindpunten myocardinfarct en/of beroerte is niet onderzocht.

**Tabel 2. Verandering ten opzichte van baseline in de 24-uurs gemiddelde SBP in mm Hg**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	AZL40	AZL80	VAL 320	OLM40	Placebo	AZL40 vs. VAL320	AZL80 vs. VAL320	AZL40 vs. OLM40	AZL80 vs. OLM40
Bakris et al., 2011	-13,5	-14,6		-12,6	-1,4			-0,92 P = 0,352	-2,1 P = 0,038
White et al., 2011	-13,4	-14,5	-10,2	-12,0	-0,3	-3,2 P = 0,001	-4,3 P < 0,001	-1,4 P = 0,136	-2,5 P = 0,009
Sica et al., 2010	-14,9	-15,3	-11,3			-3,6 P < 0,01	-4,0 P < 0,01		

#### *Ongunstige effecten:*

De ongunstige effecten waren mild tot matig in ernst en vergelijkbaar voor azilsartan en valsartan. Meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, urineweginfectie en vermoeidheid. De invloed op veranderingen in nierfunctie of kalium homeostasis waren vergelijkbaar. Het percentage patiënten dat de behandeling stopte vanwege ongunstige effecten en het percentage patiënten met ernstige complicaties (< 2.5%) was in alle behandelgroepen ongeveer gelijk.

#### *Toepasbaarheid:*

Sommige AT1-antagonisten hebben geen contra-indicaties (irbesartan, losartan), de meeste AT1-antagonisten hebben ernstige leverfunctiestoornissen en/of galwegobstructie als contra-indicatie (candesartan, eprosartan, olmesartan, telmisartan, valsartan en azilsartan) en een enkele AT1-antagonist ernstige nierfunctiestoornissen (eprosartan, valsartan, azilsartan).

Op basis van ervaringen met het gebruik van andere

geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan het gelijktijdig gebruik van AT1-antagonisten met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (bijv. heparine) leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten.

Alle AT1-antagonisten zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap.

*Gebruiksgemak:*

Azilsartan wordt, net als alle AT1-antagonisten, eenmaal daags oraal ingenomen.

Conclusie:

Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen

*2.a.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Azilsartan is onderling vervangbaar met de middelen in het GVS cluster 0C09CAAO V.

*2.a.6. Standaarddosering*

Er is geen DDD vastgesteld voor azilsartan. Voor azilsartan luidt het doseringsadvies volgens de samenvatting van de productkenmerken als volgt: 'De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 40 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een lagere dosis kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 80 mg eenmaal daags'. Als standaarddosering kan 40 mg gehanteerd worden.

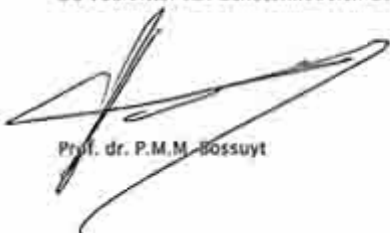
*2.a.7 Conclusie plaats in het GVS*

Azilsartan kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0C09CAAO V.

### 3. Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen kan azilsartan als onderling vervangbaar worden beschouwd met middelen in het cluster 0C09CAAO V. Azilsartan kan daarom in dit cluster worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 40 mg.

De Voorzitter van Geneesmiddelen Commissie



Prof. dr. P.M.M. Bossuyt

De Secretaris van de Geneesmiddelen Commissie



Dr. M. van der Graaff



## Literatuur

1. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension (CPMP/EWP/238/95). London: European agency for the evaluation of medicinal products; 204.
2. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens*, 2011. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
3. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker Azilsartan Medoxomil versus Olmesartan and Valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011;57:00-00.
4. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011;13:81-88.