

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
9 oktober 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2804948

Datum  
5 november 2007

Ons kenmerk  
PAK/27075469

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 07/36: aliskiren (Rasilez®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 9 oktober 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot aliskiren (Rasilez®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/36.

Aliskiren (Rasilez®) filmomhulde tabletten 150 mg en 300 mg zijn bestemd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Naar het oordeel van de CFH heeft aliskiren bij deze indicatie geen therapeutische meerwaarde boven de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

Volgens CFH-rapport 07/36 is aliskiren onderling vervangbaar met de AT<sub>1</sub>-antagonisten en kan daarmee in één groep worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosis van 150 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/36**

**aliskiren (Rasilez®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 oktober 2007

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27069787

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 87 50

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	aliskiren (Rasilez®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 9 oktober 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Rasilez®

## 1. Inleiding

In de brief van 9 oktober 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Rasilez®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. aliskiren (Rasilez®)

#### Samenstelling

Aliskiren, tablet 150 mg, 300 mg.

#### Geregistreeerde indicatie

Essentiële hypertensie.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor aliskiren toe te voegen aan cluster 0C09CAAO V op bijlage 1A omdat aliskiren onderling vervangbaar is met de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

#### 2.a.2. 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.

In het GVS zijn de verschillende groepen antihypertensiva in verschillende clusters ondergebracht. Eerder is vastgesteld dat  $\beta$ -blokkers, diuretica, calciumantagonisten, centraal werkende antihypertensiva en  $\alpha$ -blokkers niet onderling vervangbaar zijn met antihypertensiva die een invloed uitoefenen op het RAS systeem (ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten). Naar aanleiding van het CFH-rapport van 25 augustus 2005 is het cluster AT<sub>1</sub>-antagonisten + ACE-remmers veranderd en zijn de ACE-remmers en de AT<sub>1</sub>-antagonisten in aparte clusters ondergebracht (0C09AAAO V en 0C09CAAO V).<sup>1</sup> Reden is een klinisch relevant verschil in het optreden van bijwerkingen tussen ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten, en met name wat betreft de bijwerking droge hoest; dit is gebaseerd op de omvang van de populatie die vanwege de bijwerking droge hoest moet overschakelen van een ACE-remmer op een AT<sub>1</sub>-antagonist (> 4%).

In dit rapport zal gezien het bovenstaande aliskiren worden vergeleken met ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van aliskiren, dat als bijlage hierbij gaat.

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

##### ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten

Alle ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn geregistreerd voor (essentiële) hypertensie. Alle ACE-remmers en een aantal AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn ook geregistreerd voor hartfalen (met

#### Gelijksoortig indicatiegebied

verminderde linkerventrikelfunctie). Andere indicaties waarvoor zowel sommige ACE-remmers als AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn geregistreerd zijn hypertensie bij diabetici met microalbuminurie/proteïnurie, acuut myocardinfarct met wel of niet symptomen van hartfalen en diabetische nefropathie. Enkele AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn verder nog geregistreerd voor hypertensie met linkerventrikelhypertrofie; enkele ACE-remmers voor (niet-diabetische) nefropathie met proteïnurie, renovasculaire hypertensie en asymptomatische linkerventrikeldisfunctie.

Het grootste indicatiegebied voor zowel de ACE-remmers als de AT<sub>1</sub>-antagonisten is hypertensie (prevalentie ca. 20%).<sup>1</sup> De prevalentie van hartfalen is 1-2% en van diabetes mellitus is de schatting ca.3%; hiervan heeft een deel ook microalbuminurie/proteïnurie. Verder heeft ruim een vijfde van de hypertensiepatiënten linkerventrikelhypertrofie (dus ca. 4%). Bij 3-5% van de hypertensiepatiënten is sprake van renovasculaire hypertensie. De incidentie van myocardinfarct wordt geschat op circa 0,1%.

#### *Aliskiren*

Aliskiren is geregistreerd voor essentiële hypertensie (het grootste indicatiegebied voor zowel de ACE-remmers als de AT<sub>1</sub>-antagonisten). Er zijn nog geen onderzoeken verricht naar de toepassing bij andere hierboven vermelde indicaties. Gezien het werkingsmechanisme van aliskiren is wel te verwachten dat onderzoek van aliskiren bij deze indicaties positieve resultaten zal laten zien. Dit moet uiteraard nog worden afgewacht.

*Conclusie:* aliskiren, de ACE-remmers en de AT<sub>1</sub>-antagonisten hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

#### ***Gelijke toedieningsweg***

Aliskiren, de ACE-remmers en de AT<sub>1</sub>-antagonisten worden oraal ingenomen.

*Conclusie:* er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### ***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Aliskiren, de ACE-remmers en de AT<sub>1</sub>-antagonisten worden met name toegepast voor gebruik door volwassenen.

*Conclusie:* alle zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### ***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Aliskiren is in kortdurend onderzoek werkzaam gebleken in het verlagen van de bloeddruk. Lange termijn gegevens ( $\geq$  1 jaar gebruik) hierover zijn nog niet gepubliceerd. Er zijn aanwijzingen dat aliskiren even werkzaam is als enkele andere antihypertensiva (waaronder ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten), maar er zijn nog geen goede non-inferiority of superiority onderzoeken verricht. Er zijn in tegenstelling tot bij de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog geen uitkomsten op harde eindpunten bekend. Aliskiren is vooral onderzocht in kortdurende onderzoeken bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Aliskiren is in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog weinig onderzocht bij patiënten met (veel voorkomende) comorbiditeit.

In grote lijnen komt het bijwerkingenprofiel van aliskiren overeen met dat van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten. Er

moet wel worden bedacht dat met aliskiren nog beperkte ervaring is opgedaan. Wat betreft de bijwerking droge hoest meldt de EPAR dat de incidentie van droge hoest bij gebruik van aliskiren lager is dan bij gebruik van ACE-remmers (0,9 versus 3,8%) en vergelijkbaar met placebo (0,6%).

*Conclusie:* Er lijkt vooralsnog geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen aliskiren en de ACE-remmers of AT<sub>1</sub>-antagonisten. Er is een klinisch relevant verschil in bijwerkingen ten opzichte van ACE-remmers ten aanzien van het optreden van droge hoest. Vooralsnog is er geen klinisch relevant verschil in bijwerkingen tussen aliskiren en de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat aliskiren onderling vervangbaar is met de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

#### *2.a.5. StandaarddosIS*

Voor aliskiren is door de WHO nog geen officiële DDD vastgesteld. Op grond van onderzoeksresultaten lijkt de werkzaamheid van aliskiren 150 mg eenmaal per dag overeen te komen met die van irbesartan 150 mg en valsartan 80 mg eenmaal per dag. Dit zijn de officiële DDD's van deze twee AT<sub>1</sub>-antagonisten. Op grond hiervan kan voor aliskiren een standaarddosIS van 150 mg worden aangehouden.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Aliskiren kan worden toegevoegd aan het cluster van AT<sub>1</sub>-antagonisten (0C09CAAO V) met een standaarddosIS van 150 mg.

#### *2.a.7. Literatuur*

<sup>1</sup>College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 05/25. AT<sub>1</sub>-antagonisten, herbeoordeling. Diemen, 25 augustus 2005

### **3. Conclusie**

Aliskiren is onderling vervangbaar met AT<sub>1</sub>-antagonisten. Rasilez® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 0C09CAAO V met een standaarddosIS van 150 mg.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch  
adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport aliskiren (Rasilez®) bij de indicatie essentiële hypertensie

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel aliskiren (Rasilez®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Aliskiren is in kortdurend onderzoek werkzaam gebleken in het verlagen van de bloeddruk. Lange termijn gegevens (≥ 1 jaar gebruik) hierover zijn nog niet gepubliceerd. Er zijn aanwijzingen dat aliskiren even werkzaam is als enkele andere antihypertensiva (waaronder ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten), maar er zijn nog geen goede non-inferiority of superiority onderzoeken verricht. Er zijn in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog geen uitkomsten op harde eindpunten bekend. Aliskiren is vooral onderzocht in kortdurende onderzoeken bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Aliskiren is in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog weinig onderzocht bij patiënten met (veel voorkomende) comorbiditeit. Hierdoor zijn de onderzoeksgegevens op dat punt niet goed extrapoleerbaar naar de praktijk van alle dag.

In grote lijnen komt het bijwerkingenprofiel van aliskiren, voor zover tot nu toe bekend, overeen met dat van de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

Met aliskiren is beperkte ervaring opgedaan; met ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten is inmiddels ruime ervaring opgedaan.

In grote lijnen is de toepasbaarheid van aliskiren vergelijkbaar met die van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten; op enkele specifieke punten is er een grotere toepasbaarheid van aliskiren ten opzichte van de ACE-remmers en sommige AT<sub>1</sub>-antagonisten (contra-indicatie, interactie).

Het gebruiksgemak van aliskiren is globaal vergelijkbaar met alle AT<sub>1</sub>-antagonisten en de meeste ACE-remmers.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van essentiële hypertensie heeft aliskiren geen therapeutische meerwaarde boven de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Rasilez®
<b>Samenstelling</b>	Aliskiren, tablet 150 mg, 300 mg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Essentiële hypertensie.
<b>Dosering</b>	Eenmaal daags 150 mg, eventueel na twee weken verhogen naar eenmaal daags 300 mg.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Krachtige, selectieve remmer van het enzym renine, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkómen en de spiegels van angiotensine I en II afnemen. Aliskiren geeft een daling van de systolische en diastolische bloeddruk. Werking: maximaal na 4 weken. Werkingsduur: tenminste 24 uur.
<b>Bijzonderheden</b>	Aliskiren is het eerste geneesmiddel in een nieuwe klasse van antihypertensiva.  Aliskiren is een remmer van het renine-angiotensine-systeem (RAS), die het systeem op een andere plaats remt dan de ACE-remmers en de AT <sub>1</sub> -antagonisten.  Toediening van aliskiren verhoogt de plasmaconcentratie van renine in het algemeen meer dan bij de ACE-remmers en AT <sub>1</sub> -

	<p>antagonisten.<sup>16</sup></p> <p>Doordat aliskiren een deel van het renine bindt (tot 90%) is de plasmarenineactiviteit lager dan bij gebruik van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten. Bij grote stijgingen van de plasmaconcentratie van renine wordt de verlaging van de renineactiviteit echter absoluut gezien kleiner. Hoge plasmaconcentratie van renine treden bijvoorbeeld op wanneer aliskiren wordt toegediend in de aanwezigheid van natriumdepletie (door dieet of diureticumgebruik). Verder onderzoek moet uitwijzen of langdurig hoge reninespiegels kunnen leiden tot (onverwachte) klinisch relevante bijwerkingen.</p>
--	--

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

De bloeddruk wordt bepaald door het hartminuutvolume, de perifere weerstand en het circulerende bloedvolume.<sup>2,3</sup> Diverse regelmechanismen, zoals het sympathicus-parasympathicus-systeem en het renine-angiotensine-systeem (RAS), zorgen er bij gezonde mensen voor dat de bloeddruk binnen normale grenzen blijft.

Tot een leeftijd van ten minste 75 jaar is er een relatie tussen de hoogte van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk en het risico op cardiovasculaire ziekte en sterfte beschreven. Zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zijn onafhankelijke voorspellers van CVA en overlijden door coronaire ziekten. De systolische bloeddruk voorspelt het risico van hart-vaatziekten beter dan de diastolische bloeddruk.<sup>1</sup> De Europese richtlijn geeft aan dat bij ouderen vooral de 'pulse pressure' (het verschil tussen de systolische en de diastolische druk) een goede voorspeller is.<sup>4</sup>

Onderscheiden worden primaire of essentiële hypertensie en secundaire hypertensie. De officiële definitie van essentiële hypertensie is verhoogde bloeddruk boven een bepaalde grenswaarde (140/90 mmHg) waarbij de oorzaak onbekend is. Behandeling wordt echter gestart afhankelijk van de hoogte van het cardiovasculaire risico, de hoogte van de systolische bloeddruk en de TC/HDL ratio. Voor de risicoschatting wordt volgens de richtlijn cardiovasculair risicomangement een berekening uitgevoerd van het absolute risico van cardiovasculaire ziekten met behulp van een risicofunctie binnen een bepaalde periode voor één patiënt aan de hand van de risicofactoren leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en TC/HDL-ratio. Verder wordt apart in de schatting meegewogen het wel of niet aanwezig zijn van cardiovasculaire ziekten of diabetes mellitus type 2. Voor de bepaling van het risico wordt de tabel van de SCORE-risicofunctie gebruikt, waarbij alleen is gekeken naar de cardiovasculaire mortaliteit.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Naast adviezen over de voeding en de leefstijl komt na afweging van het cardiovasculair risico, de hoogte van de systolische bloeddruk en de TC/HDL ratio eventueel medicamenteuze therapie in aanmerking, waarbij in het algemeen een systolische bloeddruk van < 140 mmHg wordt nagestreefd.<sup>1</sup> Patiënten met een systolische bloeddruk van > 180 mmHg dienen altijd te worden behandeld met antihypertensiva ongeacht de hoogte van het risico op hart-vaatziekten.

Voor de medicamenteuze behandeling van essentiële hypertensie zijn diverse geneesmiddelen beschikbaar: (thiazide)diuretica, betablokkers, calciumantagonisten, RAS-remmers (ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten), selectieve alfa(1)-blokkers, direct werkende vasodilatoria (hydralazine, minoxidil), en centraal werkende antihypertensiva (clonidine, methyldopa, moxonidine).<sup>3</sup>

De keuze tussen deze antihypertensiva is mede afhankelijk van aanwezige comorbiditeit.<sup>3,4,5</sup> Patiënten met hypertensie zonder comorbiditeit (ongecompliceerde hypertensie) zijn in de klinische onderzoeken nauwelijks onderzocht.<sup>4</sup> Eerste keus is een thiazidediureticum of (bij jongeren < 55 j.) een  $\beta$ -blokker.<sup>3</sup> De keuze hiertussen wordt vooral bepaald door leeftijd, contra-indicaties, interactieprofiel en ervaringen bij eerder gebruik. Over de toepassing van  $\beta$ -blokkers bij ongecompliceerde hypertensie en van atenolol in het bijzonder is een discussie gaande.<sup>15</sup> Verder wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan een antihypertensieve medicatie die 24 uur werkzaam is en éénmaal daags toegediend wordt.<sup>4</sup>



RAS-remmers zouden op grond van hun eigenschappen van extra voordeel zijn wanneer naast hypertensie tevens sprake is van hartfalen, microalbuminurie/proteinurie, (diabetische) nefropathie, metabool syndroom of als gebruik na een myocardinfarct.<sup>3,4,5</sup> Omdat aliskiren eveneens een RAS-remmer is, zal aliskiren in dit rapport vooral worden vergeleken met ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-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 26 september 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: aliskiren, aliskir\* met de limitering 'title + abstract' en 'randomized clinical trial'. Hierbij zijn geen aanvullende publicaties gevonden.

Er zijn een aantal gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd.<sup>6,7,8,9,10,11,12</sup> Het zijn bijna alle onderzoeken waarbij het primaire eindpunt de afname in de gemiddelde diastolische bloeddruk was door gebruik van verschillende doseringen aliskiren ten opzichte van placebo. Bij enkele onderzoeken is een onderzoeksarm met een actieve behandeling van een ander antihypertensivum meegenomen. Eventuele vergelijking van de werkzaamheid van aliskiren ten opzichte van de andere antihypertensiva was echter geen primair eindpunt. Enkele onderzoeken hadden het doel de werkzaamheid van combinatietherapie van aliskiren met een antihypertensivum te vergelijken met de monotherapieën.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van aliskiren is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid wordt bepaald aan de hand van de mate van bloeddrukverlaging. Voor vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is verlaging van zowel de diastolische als de systolische bloeddruk van belang. Er is echter een grotere correlatie tussen een verhoogde systolische bloeddruk en latere cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit dan tussen een verhoogde diastolische bloeddruk en latere cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit.<sup>1</sup>

*Kortdurende, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken waarbij aliskiren is vergeleken met actieve behandeling.*

Met aliskiren zijn geen superiority of non-inferiority onderzoeken ten opzichte van andere antihypertensiva uitgevoerd.

*Kortdurende gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken waarbij de vergelijking met placebo primair eindpunt was en waarbij een onderzoeksarm met actieve behandeling is meegenomen.*

Hiervan zijn twee onderzoeken gepubliceerd.<sup>7,11</sup>

In het onderzoek van **Gradman et al.** werden 652 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling van 8 weken met aliskiren 150, 300 of 600 mg per dag, placebo, en irbesartan 150 mg per dag.<sup>7</sup> Inclusiecriteria waren een licht tot matig verhoogde bloeddruk (gemiddeld diastolisch  $\geq 95$  mmHg en  $< 110$  mmHg). Belangrijkste exclusiecriteria waren ernstige hypertensie (gemiddeld diastolisch  $\geq 110$  mmHg of systolisch  $\geq 180$  mmHg), secundaire hypertensie, diabetes mellitus type 1, instabiele diabetes mellitus type 2, en een geschiedenis van hart-vaatziekten en/of maligniteiten. De analyse was op basis van 'intention to treat'. De resultaten op het primaire eindpunt (afname gemiddelde diastolische bloeddruk, zittend) zijn te vinden in tabel 1. De responspercentages (bloeddruk onder controle aan eind van het onderzoek: DBP  $< 90$  én SBP  $< 140$  sitting) waren: placebo 21%, aliskiren 150 38%, aliskiren 300 50%, aliskiren 600 46%, irbesartan 150 34%; alles statistisch significant tov placebo; aliskiren 300 en 600 mg was statistisch significant ten opzichte van irbesartan.

**Pool et al.** includeerden na een placebo run in periode 1123 patiënten in hun onderzoek met een gemiddelde diastolische bloeddruk van  $\geq 95$  mmHg en  $< 110$  mmHg. De patiënten werden verdeeld over 11 onderzoeksarmen: placebo, aliskiren 75, 150 en 300 mg eenmaal per dag, valsartan 80, 160 en 320 eenmaal per dag en 4 armen met combinatietherapie. Het onderzoek had echter alleen voldoende power om verschillen aan te tonen tussen aliskiren en placebo. Belangrijkste exclusiecriteria waren ernstige hypertensie (gemiddeld diastolisch  $\geq 110$  mmHg of systolisch  $\geq 180$  mmHg), secundaire

hypertensie, diabetes mellitus type 1, instabiele diabetes mellitus type 2, en een geschiedenis van hart-vaatziekten en/of maligniteiten. De analyse was op basis van 'intention to treat'.

Tabel 1. Onderzoeken waarbij aliskiren is vergeleken met placebo en waarbij een onderzoeksarm met actieve behandeling is meegenomen.

Studie, duur	Geneesmiddel dosering/dag	N	Daling van de diastolische bloeddruk in mmHg (zittend gemeten) <i>primair eindpunt</i>	Daling van de systolische bloeddruk in mmHg (zittend gemeten) <i>secundair eindpunt</i>	p-waarde (primair eindpunt)
Gradman et al. <sup>7</sup> , 8 weken	aliskiren 150 mg	127	9	11	0,004 en 0,69 < 0,0001 en 0,005 < 0,0001 en 0,010 0,013  p-waarde resp. t.o.v. placebo en irbesartan
	300 mg	130	12	16	
	600 mg	129	12	16	
	irbesartan 150 mg	133	9	13	
	placebo	130	6	5	
Pool et al. <sup>11</sup> , 8 weken	aliskiren 75 mg	179	10	12	n.s. n.s. < 0,001 niet aangegeven niet aangegeven niet aangegeven  p-waarde is ten opzichte van placebo  Valsartan 160 en 320 mg statistisch significant beter dan aliskiren 150 mg.
	150 mg	178	10	12	
	300 mg	175	12	15	
	valsartan 80 mg	58	11	11	
	160 mg	59	11	16	
	320 mg	60	11	17	
	placebo	177	9	10	

Er zijn nog andere (niet-gepubliceerde) kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken met een onderzoeksgroep met actieve behandeling uitgevoerd. Deze worden echter in het EPAR te kort beschreven om de resultaten goed te kunnen beoordelen.

Er is verder nog een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek gepubliceerd waarbij verschillende doseringen aliskiren onderling zijn vergeleken (primair eindpunt) en waarbij een onderzoeksarm met losartan is meegenomen.<sup>6</sup> In dit onderzoek van **Stanton et al.** werden 226 gezonde patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde systolische dag-ambulante bloeddruk van  $\geq 140$  en  $< 180$  mmHg; belangrijkste exclusiecriteria waren secundaire hypertensie, diabetes mellitus en coronaire hartziekten. Van de afname in de ambulante gemeten systolische bloeddruk (overdag), het primaire eindpunt, worden in de publicatie geen getallen gegeven, maar een grafiek; van de zittend gemeten systolische bloeddrukwaarden worden wel in een tabel de gegevens verstrekt: na 4 weken behandeling was de afname voor aliskiren 37,5, 75, 150 en 300 mg respectievelijk 4, 4, 10 en 12 mmHg en voor losartan 100 mg 11 mmHg. Bij deze uitkomsten worden geen statistische significanties aangegeven; van de primaire eindparameter wel: de twee hoogste doseringen aliskiren en losartan waren statistisch significant beter dan de laagste dosering aliskiren. Een kanttekening bij het onderzoek is de 'intention to treat' analyse; alhoewel in de publicatie aangegeven wordt dat de ITT-populatie de gerandomiseerde populatie is minus de patiënten waarvan de ambulante bloeddrukmeting bij baseline en/of na 4 weken niet correct is geweest, zijn uiteindelijk meerdere uitvallers niet in de analyse meegenomen.

*Kortdurende, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken over de werkzaamheid van aliskiren in combinatietherapie ten opzichte van monotherapie ( primair eindpunt).*

In het onderzoek van **Jordan et al.** kregen 560 patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk van  $\geq 95$  en  $< 110$  mmHg en een BMI van  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> na een wash out periode van 2-4 weken eenmaal daags hydrochloorthiazide 25 mg gedurende 4 weken (enkelblind).<sup>10</sup> Na deze 4 weken stroomden de non-responders (gemiddelde diastolische bloeddruk  $\geq 90$  en  $< 110$  mmHg; 489 patiënten) door naar de volgende fase van het onderzoek. Hierbij werd dubbelblind aliskiren 150 mg, irbesartan 150 mg, amlodipine 5 mg of placebo eenmaal per dag toegevoegd aan de hydrochloorthiazide voor een behandelperiode van 4 weken. Hierna werd de dosering van het toegevoegde antihypertensivum verdubbeld en werden de patiënten nog eens 8 weken gevolgd. De eindpuntanalyse is echter gedaan na 4 weken dubbele dosering, omdat patiënten, die in de periode na de 1<sup>e</sup> 4 weken behandeling met de

dubbele dosering toch een te hoge diastolische of systolische bloeddruk hadden of ontwikkelden ( $\geq 100$  en  $\geq 160$  mmHg mmHg), om veiligheidsredenen werden uitgesloten van verder onderzoek. Belangrijkste exclusiecriteria in dit onderzoek waren een gemiddelde systolische bloeddruk van  $\geq 180$  mmHg, secundaire hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van hartvaatziekten. De analyse was op basis van 'intention to treat'. De resultaten op het primaire eindpunt (gemiddeld diastolisch  $\geq 95$  mmHg en  $< 110$  mmHg) staan vermeld in tabel 2.

**Oparil et al.** vergeleken bij 1797 patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk van  $\geq 95$  en  $< 110$  mmHg de werkzaamheid van de combinatie aliskiren/valsartan versus de monotherapieën.<sup>12</sup>

Belangrijkste exclusiecriteria waren vergelijkbaar met die van het onderzoek van Jordan et al. De gemiddelde BMI was ongeveer  $30 \text{ kg/m}^2$  en ongeveer de helft van de patiënten had obesitas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Na een enkelblinde placebo run in periode van 3-4 weken werd gerandomiseerd voor behandeling met aliskiren 150 mg, valsartan 160 mg, aliskiren/valsartan 150/160 mg of placebo eenmaal per dag. Na 4 weken werd bij alle patiënten de dosering verdubbeld. De analyse was op basis van 'intention to treat'. De resultaten op het primaire eindpunt zijn te vinden in tabel 2.

**Villamil et al.** onderzochten na een wash out en een placebo run in periode bij 2776 patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk van  $\geq 95$  en  $< 110$  mmHg, de werkzaamheid van aliskiren ten opzichte van placebo en van de diverse combinaties (aliskiren/hydrochloorthiazide) ten opzichte van de monotherapieën. De belangrijkste exclusiecriteria waren een gemiddelde systolische bloeddruk van  $\geq 180$  mmHg, secundaire hypertensie en ongecontroleerde diabetes mellitus type 1 en 2. Ongeveer 30-40% van de patiënten had obesitas. De analyse was op basis van 'intention to treat'. De resultaten op het primaire eindpunt staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Onderzoeken over de werkzaamheid van aliskiren in combinatietherapie

Studie, duur	Geneesmiddel dosering/dag	N	Daling van de diastolische bloeddruk in mmHg (zittend gemeten) primair eindpunt	Daling van de systolische bloeddruk in mmHg (zittend gemeten) secundair eindpunt	p-waarde (primair eindpunt)
Jordan et al. <sup>10</sup> , 4 weken (dubbele dosering)	aliskiren 300 mg irbesartan 300 mg amlodipine 10 mg placebo	122 119 126 122	12 11 10 8		n.s. n.s. < 0,0001  p-waarde is t.o.v. aliskiren
	Alle toegevoegd aan hydrochloorthiazide 25 mg				
Oparil et al. <sup>12</sup> , 4 weken (dubbele dosering)	aliskiren 300 mg valsartan 320 mg aliskiren/valsartan 300/320 mg placebo	437 455 446 459	9 10 12 4	13 13 17 5	< 0,0001 ten opzichte van monotherapie  P-waarde was bij actieve behandeling bij alle < 0,0001 ten opzichte van placebo.

Villamil et al, <sup>9</sup> 8 weken	aliskiren	75 mg	183	9	9	< 0,05
		150 mg	183	9	12	< 0,05
		300 mg	180	10	16	≤ 0,0001
	hydrochloor- thiazide (HTCZ)	6,25 mg	194	9	11	< 0,05
		12,5 mg	183	10	14	≤ 0,0001
		25 mg	173	9	14	< 0,05
	placebo		192	7	8	p-waarde is t.o.v. placebo
	8 ver- schillende combi's van aliskiren/ HTCZ		1459	tussen 10 en 14		alle combi's < 0,05 ten opzichte van monotherapie behalve de combi's: 75/12,5 en 150/6,25 (niet significant)

\* primair eindpunt was de *ambulant* gemeten systolische bloeddruk gedurende de dag; hiervan wordt in de publicatie echter geen cijfermateriaal gegeven. In de tabel zijn daarom de zittende bloeddrukgegevens vermeld, zoals die in de praktijk gemeten worden. Hiervan worden in de publicatie echter geen statistische significanties aangegeven. Het onderzoek wordt niet in de EPAR behandeld.

#### *Kortdurende, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken over de werkzaamheid van aliskiren bij speciale patiëntengroepen.*

Er zijn onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met obesitas (Jordan et al.<sup>10</sup>; hierboven besproken), diabetes mellitus type 1 en 2 en bij oudere patiënten (≥ 65 jaar). Verder is nog een onderzoek gedaan bij patiënten met ernstige hypertensie; hier was het primaire eindpunt echter de veiligheid van aliskiren (met of zonder hydrochloorthiazide).

In het EPAR worden de onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus en bij ouderen te summier besproken om conclusies te kunnen trekken.

#### *Uitkomsten van lange termijn onderzoeken met aliskiren.*

In het EPAR worden kort de eerste lange termijn gegevens aangegeven. De langste onderzoeksduur die wordt besproken is 26 weken. Uit dit onderzoek bij patiënten met lichte tot matig verhoogde bloeddruk komt naar voren dat aliskiren/hydrochloorthiazide een wat grotere bloeddrukdaling geeft dan de combinatie ramipril/hydrochloorthiazide. Nadere gegevens over het onderzoek ontbreken echter (onderzoeksopzet, onderzoekspopulatie, doseringen, aantal patiënten, etc.).

#### Opmerkingen/Discussie:

Hoewel tegenwoordig de systolische bloeddruk een belangrijkere marker wordt gevonden dan de diastolische bloeddruk, is het primaire eindpunt in bijna alle onderzoeken met aliskiren de gemiddelde afname in de diastolische bloeddruk. Uit de kortdurende onderzoeken komt wel naar voren dat de gemiddelde systolische bloeddruk door aliskiren daalt. Lange termijn gegevens (≥ 1 jaar gebruik) over de bloeddrukdaling zijn nog niet gepubliceerd.

Er zijn aanwijzingen dat aliskiren even werkzaam is als enkele andere antihypertensiva (waaronder ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten), maar er zijn nog geen goede non-inferiority of superiority onderzoeken verricht.

Aliskiren is vooral onderzocht in kortdurende onderzoeken bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Aliskiren is in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog weinig onderzocht bij patiënten met (veel voorkomende) comorbiditeit. Hierdoor zijn de onderzoeksgegevens op dat punt niet goed extrapoleerbaar naar de praktijk van alle dag.

De EPAR meldt dat gevonden discrepanties in de mate van bloeddrukdaling door aliskiren tussen de onderzoeken eventueel kunnen worden verklaard door de geringe biologische beschikbaarheid van aliskiren. Aliskiren dient daarom eenmaal per dag op een vast tijdstip met een lichte vetarme maaltijd te worden ingenomen. Het is mogelijk dat in de praktijk de lage biologische beschikbaarheid tot intra-individueel wisselende resultaten kan leiden.

#### Conclusie:

Aliskiren is in kortdurend onderzoek werkzaam gebleken in het verlagen van de bloeddruk. Lange termijn gegevens (≥ 1 jaar gebruik) hierover zijn nog niet gepubliceerd. Er zijn aanwijzingen dat aliskiren even werkzaam is als enkele andere antihypertensiva (waaronder ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-

antagonisten), maar er zijn nog geen goede non-inferiority of superiority onderzoeken verricht. Aliskiren is vooral onderzocht in kortdurende onderzoeken bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Aliskiren is in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog weinig onderzocht bij patiënten met (veel voorkomende) comorbiditeit. Hierdoor zijn de onderzoeksgegevens op dat punt niet goed extrapoleerbaar naar de praktijk van alle dag.

#### **4.b. Effectiviteit**

Het doel van een antihypertensieve behandeling is de preventie van een eerste kans op of nieuwe manifestaties van HVZ-morbiditeit en mortaliteit zoals angina pectoris, myocardinfarct, TIA, CVA, perifeer arterieel vaatlijden, achteruitgang nierfunctie/nierfalen en aneurysma aorta.

Er zijn van aliskiren nog geen gegevens op harde eindpunten bekend.

Van ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten is aangetoond dat zij cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit verminderen.<sup>1,4</sup>

#### Conclusie:

Er zijn in tegenstelling tot ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten nog geen uitkomsten op harde eindpunten bekend.

#### **4.c. Bijwerkingen**

In de gepubliceerde onderzoeken met *aliskiren* kwamen het meest frequent hoofdpijn, duizeligheid en nasofaryngitis voor. Een aantal onderzoeken noemen ook diarree. Er werden geen verschillen gezien tussen de onderzoeksgroepen. Het betreffen echter relatief kleine onderzoeksgroepen die daarbij nog in relatief veel onderzoeksarmen opgedeeld waren.

De IB-tekst meldt de volgende bijwerkingen: vaak (1-10%): diarree; soms (0,1-1%): huiduitslag, lichte stijging van serumkalium; en zelden (0,001-0,1%): angio-oedeem.

De EPAR geeft aan dat in de klinische onderzoeken de bijwerkingen diarree, hoest, perifeer oedeem, moeheid, huiduitslag en influenza vaker voorkwamen bij gebruik van aliskiren dan van placebo. Diarree kwam het meeste voor (aliskiren 2,4% en placebo 1,2%), hoest kwam minder vaak voor dan bij de ACE-remmers (aliskiren 0,9% en ACE-remmers 3,8%), en perifeer oedeem kwam minder vaak voor dan bij amlodipine (aliskiren 0,9% en amlodipine 7,3%). De EPAR geeft verder aan dat ernstige bijwerkingen even vaak voorkwamen bij patiënten behandeld met aliskiren of met placebo. Het percentage patiënten dat vanwege een ernstige bijwerking het onderzoek moest staken was vergelijkbaar tussen de verschillende behandelgroepen. In de lange termijn onderzoeken werd de behandeling gestaakt vanwege met name hoofdpijn of duizeligheid (beide ca. 0,7%).

De EPAR meldt dat in diertoxiciteitsonderzoeken inflammatoire en degeneratieve veranderingen werden gezien in het epitheel van de luchtwegen en hyperplasie/hypertrofie van de mucosa van het caecum. Deze bijwerkingen werden gezien bij toepassing van hoge doseringen (250-600 mg/kg/dag) en lijkt species-specifiek (knaagdieren). Bij de post-marketing surveillance zal specifiek gelet worden op de hyperplasie/hypertrofie van de mucosa van de dikke darm.

Vaak (1-10%) tot soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen bij ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn: hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid. Myalgie, artralgie, rugpijn. Hoge luchtweginfecties. Misselijkheid, braken. Hypotensie (na instellen van de behandeling en bij dosisverhoging met name bij bepaalde risicogroepen zoals ernstig hartfalen, renine-afhankelijke hypertensie, significante volumedepletie of bij dialyse). Vooral bij nierinsufficiëntie en hartfalen verhoging van het serumkaliumgehalte. Huiduitslag, rash. Zelden (0,01-0,1%) tot zeer zelden (< 0,01%): ernstiger overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, bloedbeeldafwijkingen.

Eerder is in een rapport van de CFH aangegeven dat er een klinisch relevant verschil is in het optreden van bijwerkingen tussen ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten, en met name wat betreft de bijwerking droge hoest; dit is gebaseerd op de omvang van de populatie die vanwege de bijwerking droge hoest moet overschakelen van een ACE-remmer op een AT<sub>1</sub>-antagonist (> 4%).<sup>14</sup>

De EPAR meldt dat de incidentie van droge hoest bij gebruik van aliskiren lager is dan bij gebruik van ACE-remmers (0,9 versus 3,8%) en vergelijkbaar met placebo (0,6%).

#### Conclusie:

In grote lijnen komt het bijwerkingenprofiel van aliskiren, voor zover tot nu toe bekend, overeen met dat van de AT<sub>1</sub>-antagonisten.

#### **4.d. Ervaring**

*Aliskiren* is sinds maart 2007 op de markt in de Verenigde Staten en Zwitserland.

In augustus is *aliskiren* via de centrale procedure geregistreerd voor toepassing in alle EU lidstaten. Veiligheidsgegevens zijn tot nu toe bekend over 11.566 patiënten (EPAR). Hiervan zijn 2367 patiënten gedurende 6 maanden behandeld met *aliskiren*, en 1270 gedurende 12 maanden.

De meeste *ACE-remmers* zijn voor de indicatie essentiële hypertensie ongeveer 15 jaar op de markt. De meeste *AT<sub>1</sub>-antagonisten* zijn in de jaren 90 voor de behandeling van essentiële hypertensie op de markt gekomen, waarbij losartan de eerste was in 1994, gevolgd door valsartan (in 1996) en candesartan, eprosartan en irbesartan (alle in 1997), telmisartan (1998), en olmesartan (2003).

#### Conclusie:

Met *aliskiren* is beperkte ervaring opgedaan; met *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten* is inmiddels ruime ervaring opgedaan.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

De toepasbaarheid wordt bij deze indicatie vooral bepaald door contra-indicaties, geneesmiddelinteracties, gebruik bij ouderen (> 65 jaar) en tijdens de zwangerschap.

#### *Contra-indicaties*

*Aliskiren* heeft volgens de 1B-tekst geen contra-indicaties.

Alle *ACE-remmers* hebben als contra-indicatie angio-oedeem in de anamnese (al dan niet in verband met een *ACE-remmer*). Een enkele *ACE-remmer* heeft daarnaast als contra-indicatie ernstige nierfunctiestoornis (quinapril) of ernstige leverfunctiestoornis (zofenopril).

Sommige *AT<sub>1</sub>-antagonisten* hebben geen contra-indicaties (irbesartan, losartan), de meeste *AT<sub>1</sub>-antagonisten* hebben ernstige leverfunctiestoornissen en/of galwegobstructie als contra-indicatie (candesartan, eprosartan, olmesartan, telmisartan en valsartan) en een enkele *AT<sub>1</sub>-antagonist* ernstige nierfunctiestoornissen (eprosartan, valsartan).

#### *Interacties*

Op basis van ervaring met *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten* is voorzichtigheid geboden met het combineren van *aliskiren* met geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen zoals kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en heparine. Ook de combinatie van *aliskiren* met een *ACE-remmer* of *AT<sub>1</sub>-antagonist* kan leiden tot hyperkaliëmie. *Aliskiren* vermindert de biologische beschikbaarheid van furosemide; dit kan belangrijk zijn in situaties van volumeoverbelasting. Geneesmiddelen die het p-glycoproteïne beïnvloeden kunnen de biologische beschikbaarheid van *aliskiren* veranderen; zo kunnen sintjanskruid en rifampicine de biologische beschikbaarheid verminderen.

Zowel bij *ACE-remmers* als *AT<sub>1</sub>-antagonisten* kan de combinatie met kaliumzouten en kaliumsparende diuretica aanleiding geven tot hyperkaliëmie. De combinatie met indometacine of andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen kan de werking van *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten* verminderen; vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door deze combinatie de nierfunctie (verder) achteruit gaan en is er een risico van hyperkaliëmie. *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten* kunnen de uitscheiding van lithium verminderen. Verder zijn bij enkele *AT<sub>1</sub>-antagonisten* interacties mogelijk met CYP enzym remmers of inductoren. Bij alle *ACE-remmers* kan combinatie met insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen leiden tot een toegenomen bloedglucoseverlaging met risico van hypoglykemie, met name gedurende de eerste weken en bij gestoorde nierfunctie. Bij een enkele *ACE-remmer* wordt verder nog een specifieke interactie genoemd.

#### *Gebruik bij ouderen (> 65 jaar)*

*Aliskiren* is onderzocht bij ouderen en kan bij hen worden toegepast.

Alle *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten* kunnen bij ouderen worden toegepast, uitgezonderd cilazapril vanwege het niet meer beschikbaar zijn van een toedieningsvorm met een lage sterkte.

#### *Gebruik tijdens de zwangerschap*

Over het gebruik van *aliskiren* tijdens de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens om de schadelijkheid te kunnen beoordelen. Er is tot nu toe geen schadelijkheid gezien bij dierproeven. Er zijn casuïstische gegevens bij gebruik van *ACE-remmers* over neonatale longhypoplasie, intra-uteriene groeivertraging, persisterende ductus arteriosus en schedelhypoplasie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Als gevolg van de farmacologische activiteit is foetale hypotensie mogelijk, die gepaard kan gaan met foetale/neonatale oligo-/anurie en oligohydramnion.

Aan de hand van deze casuïstische gegevens en vanwege de farmacologische activiteit wordt bij alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAS, geadviseerd deze niet te gebruiken tijdens

het eerste trimester van de zwangerschap; het gebruik tijdens het tweede en derde trimester is gecontra-indiceerd. Dit geldt voor *aliskiren*, *ACE-remmers* en *AT<sub>1</sub>-antagonisten*.

Discussie:

Net als bij de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten zou op grond van de farmacologische activiteit bij aliskiren eveneens een interactie te verwachten zijn met NSAID's.

Conclusie:

In grote lijnen is de toepasbaarheid van aliskiren vergelijkbaar met die van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten; op enkele specifieke punten is er een grotere toepasbaarheid van aliskiren ten opzichte van de ACE-remmers en sommige AT<sub>1</sub>-antagonisten (contra-indicatie, interactie).

#### 4.f. Gebruiksgemak

*Aliskiren* wordt eenmaal daags oraal ingenomen. Vanwege de lage biologische beschikbaarheid dient aliskiren eenmaal per dag op een vast tijdstip met een lichte vetarme maaltijd te worden ingenomen. De meeste *ACE-remmers* worden eenmaal per dag oraal ingenomen; in de 1B-teksten van sommige ACE-remmers wordt bij dosisverhoging aangegeven dat gekozen mag worden tussen een één- of tweemaal daagse dosering. Benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril en trandolapril hebben een werkingsduur van (tenminste) 24 uur; zofenopril heeft eveneens een lange werkingsduur (22 uur).

Alle *AT<sub>1</sub>-antagonisten* worden eenmaal per dag oraal ingenomen.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van aliskiren is globaal vergelijkbaar met alle AT<sub>1</sub>-antagonisten en de meeste ACE-remmers.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

In tabel 3 staan de kosten vermeld van aliskiren en enkele ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten. Van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn de goedkoopste en duurste in de tabel opgenomen. De prijzen van de ACE-remmers en AT<sub>1</sub>-antagonisten zijn afkomstig van de z-index september 2007. Van aliskiren is door de WHO nog geen officiële DDD vastgesteld. Op grond van onderzoeksresultaten lijkt aliskiren 150 mg eenmaal per dag overeen te komen met irbesartan 150 mg en valsartan 80 mg eenmaal per dag. Dit zijn de officiële DDD's van deze twee AT<sub>1</sub>-antagonisten. Op grond hiervan kan voor aliskiren een standaarddosering van 150 mg worden aangehouden.

Tabel 3. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
aliskiren	150 mg	20,84
lisinopril	10 mg	5,32
zofenopril	30 mg	16,35
candesartan	8 mg	16,39
losartan	50 mg	20,83

Conclusie:

De kosten van aliskiren komen overeen met die van de duurste AT<sub>1</sub>-antagonist.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van aliskiren

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft geen plaats aan binnen de therapie van essentiële hypertensie.

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

Niet van toepassing.

## 7. CFH-advies

Bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie gaat op grond van effectiviteit (aangetoonde verbetering van de prognose) en prijs in eerste instantie de voorkeur uit naar monotherapie met een thiazide of een  $\beta$ -blokker. Bij specifieke patiëntengroepen kan een RAS-remmer in aanmerking komen om de behandeling mee te starten. Hierbij gaat op grond van de beschikbaarheid van onderzoeksgegevens op harde eindpunten de voorkeur uit naar een ACE-remmer of, in gevallen waar prikkelhoest een probleem vormt, een AT<sub>1</sub>-antagonist.

## 8. Literatuur

- <sup>1</sup>CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Alphen aan den Rijn : Van Zuiden Comm., 2006
- <sup>2</sup>Sharma V, McNeill JH. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome part three: the regulation and dysregulation of blood pressure. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 321-48
- <sup>3</sup>Loenen AC van. Farmacotherapeutisch Kompas editie 2007, P.377 e.v. College voor zorgverzekeringen (CVZ), Diemen.
- <sup>4</sup>The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: *J Hypertens* 2007;25:1105-87
- <sup>5</sup>Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2007; 23: 539-49
- <sup>6</sup>Stanton A, Jensen C, Nussberger J et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-43
- <sup>7</sup>Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8
- <sup>8</sup>Oh BH, Mitchell J, Herron JR, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157-63
- <sup>9</sup>Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26
- <sup>10</sup>Jordan J, Engeli S, Boye SW et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55
- <sup>11</sup>Pool JL, Schmieder RE, Azizi M et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20: 11-20
- <sup>12</sup>Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9
- <sup>13</sup>Strasser RH, Puig JG, Farsang C et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 780-7
- <sup>14</sup>College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 05/25. AT<sub>1</sub>-antagonisten, herbeoordeling. Diemen, 25 augustus 2005
- <sup>15</sup>Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370: 591-603
- <sup>16</sup>Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007; 20: 587-97



*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk V van het Farmacotherapeutisch Kompas.*