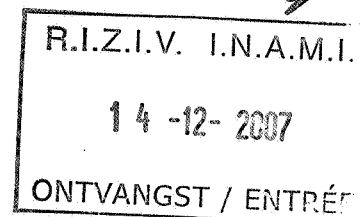


RIZIV  
T.a.v. Dhr. Apr. F. Arickx  
Secretaris Commissie Tegemoetkoming  
Geneesmiddelen  
Tervurenlaan 211  
1150 Brussel



12 December 2007

**Betreft : RASILEZ (aliskiren) 150 mg, 300 mg  
28 en 98 filmomhulde tabletten.**

**Antwoord op vragen uit het beoordelingsrapport dag 60 van 23/11/2007 over onze aanvraag tot vergoedbaarheid van Rasilez.**

Geachte Heer,

Gelieve hierbij ons antwoord op de vraag geformuleerd door de Commissie en bijkomende opmerkingen te vinden:

Punt 6 p 15. Vragen aan de firma:

*Het dossier bevat geen studies met hypertensie-patiënten voor wie de terugbetaling aangevraagd wordt ( 2<sup>de</sup> lijn). De Commissie wenst de positie van de firma hieromtrent te vernemen.*

In tegenstelling tot België, kan in de meeste (Europese) landen de behandeling van hypertensie met een angiotensine receptor antagonist dadelijk worden opgestart, volgens de gangbare richtlijnen (Management van Hypertensie ESC 2007, ook aangehaald in de evaluatie met ref 9). Niettegenstaande het feit dat Rasilez de eerste is van een nieuwe klasse, de renine inhibitoren, ter behandeling van hypertensie en ondanks de beloftevolle interimresultaten omtrent orgaanbescherming (zie verder) en de door de EMEA goedgekeurde indicatie, heeft Novartis Pharma België gelijkaardige prijs- en vergoedingsvoorwaarden voorgesteld als deze van de sartanen.

Dienen wij uit de vraag van de commissie te begrijpen dat men overweegt een vergoeding in 1<sup>ste</sup> lijn onder beschouwing te nemen ?

Anderzijds bevat het initieel ingediende dossier toch 2 studies met behandeling van hypertensie patiënten in tweede lijn, zoals ook aangehaald in het rapport dag 60.

- Jordan J, Engli S, Boye SW, *et al.* Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49:1–9. (Studie 2309) **Niet responders met HCTZ.**
- Munger MA, Drummond W, Essop MR, *et al.* Aliskiren as add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. *Eur Heart J* 2006;27(Suppl):117 P-784. (Studie 2305) **Niet responders met amlodipine.**

Naast de vragen aan de firma heeft Novartis nog enkele opmerkingen bij de evaluatie.

Pagina 5: vermelding van paragraaf terugbetaling § 3620000 is niet juist: in ons dossier staat: “de anamnese van het geval en alle noodzakelijke toelichtingen inzake de vorige behandelingen met vermelding van de aard ervan, de eventueel vastgestelde nevenwerkingen alsmede een uiteenzetting van de redenen die het gebruik van **een renine-inhibitor** motiveren. (niet: van een antagonist van de angiotensine II receptoren).

Punt 3.2 bovenaan pagina 7 (boven figuur):

*“De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op het ogenblik niet bekend”.* Dit staat inderdaad ook in de bijsluiter, maar anderzijds wordt hier eveneens vermeld dat een verhoogde PRA onafhankelijk werd geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico bij hypertensieve en normotensieve patiënten. Dus is de informatie over PRA niet volledig overgenomen uit de aangehaalde referentie, nl. de bijsluiter en vragen wij dit te vervolledigen in het rapport.

Ook zijn er publicaties die de prognostische waarde van neurohormonen zoals PRA ondersteunen. (Latini R *et al.*, *European Heart Journal* (2004) 25, 292-299).

“PRA, even in the presence of ACEi which increases its levels, still remains a prognostic marker in Val-HeFT”. (p 297)

3) Punt 3.2 (onder figuur):

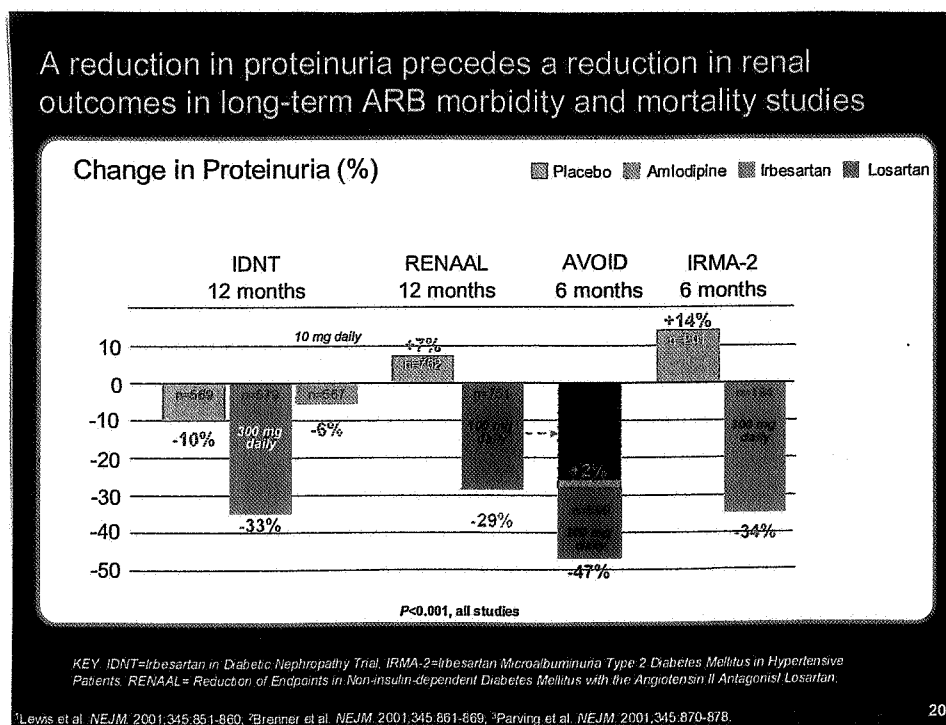
Paragraaf over “de recente Europese richtlijnen: *Conclusive evidence that this is the case as well as data on the cardiovascular protective effects on renin inhibition are not yet available.*

Deze richtlijnen werden gepubliceerd enkele maanden alvorens dat er gegevens die het protectieve effect weergeven, ter beschikking waren.

In het ingediende dossier worden deze data **wel** vermeld: AVOID, ALOFT. Deze studies worden ook in dit rapport van het RIZIV vermeld (op pagina 12) zonder de eerste positieve resultaten weer te geven: deze staan nochtans ook in ons dossier en zouden voor de volledigheid ook in dit rapport dienen te worden opgenomen.

### Conclusie AVOID:

De AVOID studie toonde aan dat **aliskiren significant bijkomende renale protectie geeft**, bij patiënten bij wie de bloeddruk reeds onder controle was, toegevoegd aan de behandeling met een ARB, onafhankelijk van de bloeddruk. Het primaire objectief van de studie werd bereikt, aliskiren (plus losartan) gaf een significante reductie van 20 % van de UACR vergeleken met losartan + placebo. In vergelijking met andere morbiditeit- en mortaliteitstudies met angiotensine II receptor antagonist, was de reductie van proteïnurie in de AVOID studie groter dan in de andere studies, wat een verbetering van de renale outcome betekent.



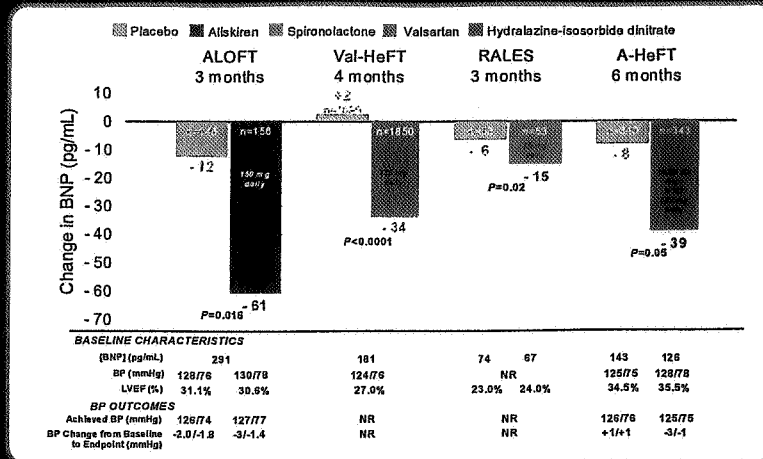
### Conclusie ALOFT:

Het **objectief van veiligheid en tolerantie werd bereikt** met aliskiren 150 mg toegevoegd aan standaard therapie bij hypertensie patiënten met hartfalen.

BNP wordt als markeerder actueel gebruikt bij de diagnose van hartfalen en om verder de evolutie van de behandeling te volgen. BNP geeft een indicatie over de ernst van de symptomen van hartfalen. **Aliskiren gaf een significante afname van BNP versus placebo en heeft aldus een cardioprotectief effect.**

De reductie van BNP was aanzienlijk groter met Rasilez in vergelijking met andere bestaande antihypertensiva.

The reduction in BNP with aliskiren is substantially greater than the reduction seen with other antihypertensive classes



A-HeFT=African-American Heart Failure Trial; RALES=Randomized ALDosterone Evaluation Study; Val-HeFT=Valsartan Heart Failure Trial  
All studies presented included treatment of BP to goal<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ALOFT CSR 2007. <sup>2</sup>Latini et al. *Circulation* 2002;106:2454-2458. <sup>3</sup>Rousseau et al. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1596-1601. <sup>4</sup>Cohn et al. *J Card Fail* 2007;13:331-339

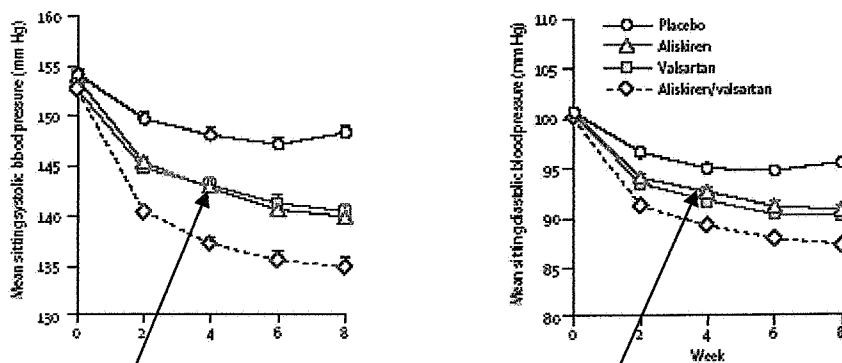
22

#### 4) Punt 3.3.1.1 - werkzaamheid, pagina 11, tabel met studies met combinatietherapie:

Studie 2327 staat vermeld onder de studies in combinatietherapie, terwijl deze ook monotherapie armen omvat. Het betreft een titratie studie, hetgeen in overeenstemming is met de titratie die eveneens gebeurt in de klinische praktijk.

De tabel moet voor de volledigheid en correctheid aangevuld worden met de resultaten die na 4 weken bekomen werden met valsartan 160 mg en aliskiren 150 mg (zie figuur):

Resultaat na 4 weken:



Resultaat aliskiren 150mg/valsartan 160 mg na 4 weken

In de onderstaande tabel uit de evaluatie ontbreken de resultaten op 4 weken:

2327 (ref 5)	R, PC, DB	1797 pt 8 w msBDB:95- 109 mm Hg	-A150 mg getitreerd tot 300 mg na 4 w -V160 mg getitreerd tot 320 mg na 4 w -A/V 150/160 mg getitreerd tot A/V 300/320 mg na 4 w -Placebo	Verande- ring in ms DBD vs begin- waarde	<u>Daling in SBD/DBD</u> <b>4 W:</b> P: 5.2 / 4.8 A 150: 10.7 / 7.5 * V 160: 10.9 / 8.7 * A/V 150 / 160: 15.2 / 10.5 * <b>8 W:</b> P: 4,6 / 4,1 A 300 :13,0 / 9,0 * V 320: 12,8 / 9,7 * A/V: 300 / 320 :17,2 / 12,2 * * statistisch significant verschil versus placebo Het effect van de combinaties A/V 150 / 160 mg en 300 / 320 mg was statistisch superieur dan dat van monotherapieën.
-----------------	--------------	--	--	---	--

5) Punt 3.3.1.1 - bovenaan pagina 12:

AVOID en ALOFT worden vermeld, doch de voorlopige positieve resultaten van deze studies werden niet overgenomen uit ons dossier (zie ons punt 3).

6) Punt 3.4 Budgettaire impact (pag. 12):

*In de bovenvermelde studies was het antihypertensief effect van Rasilez 150 mg vergelijkbaar met dit van irbesartan 150 mg (Aprovel) en valsartan 80 mg (Diovane).*

Deze stelling is **onvolledig**, zoals blijkt uit de tabel hierboven, o.a. werd ook een studie uitgevoerd waarin aliskiren 150 mg werd vergeleken met valsartan 160 mg (studie 2327, wat een titratiestudie is); men kan geen conclusie maken op basis van 1 studie (nl. studie 2203, die bovendien geen titratiestudie is).

Ook vermeldt men hierbij jammergenoeg niet dat het **antihypertensief effect van Rasilez 300 mg groter is dan dit van Diovane 160 mg (zoals blijkt uit studie 2203)**. Wij stellen dan ook voor de stelling hiermee te vervolledigen aub.

*P 13: Volgens de aanvrager zullen 5 % van de patiënten een sartaan bijnemen. Het blijft onduidelijk of deze assumptie in de praktijk geverifieerd zal worden.*

Daar dit geneesmiddel wereldwijd nog maar pas op de markt is, hebben we nog geen gegevens van andere landen hierover ter beschikking. We zullen hierop in de nabije toekomst een duidelijker zicht hebben.

In België waar de vergoeding en aldus ook het voorschrift restrictief zouden zijn, schatten wij dat het percentage beperkt zal zijn.

Anderzijds, indien het percentage hoger zou zijn dan 5 %, blijft de verhoging in % voor het RIZIV budget beperkt. Dit blijkt uit de sensitiviteits analyse van onze ingediende budget impact analyse in onderstaande tabel:

	Incremental costs over 3 years	% increase over 3 years
<b>Base case (5% combination with ARBs)</b>	<b>148.395</b>	<b>0,020%</b>
Sensitivity analysis (10% combination with ARBs)	218.542	0,029%
Sensitivity analysis (20% combination with ARBs)	358.837	0,047%

Als Rasilez in respectievelijk 5 of 10 % in combinatie met sartanen zal worden gebruikt, zal de toename van het RIZIV budget beperkt zijn respectievelijk tot 0,020 % of 0,029 %.

Deze bijkomende stijging moet ook in een juist perspectief worden geplaatst: de combinatie van Rasilez met een ARB geeft een verhoogd antihypertensief effect (studie 2203) en te verwachten bijkomende orgaanbescherming. Met de voordelen die de combinatie op klinisch en budgetair vlak meebrengt voor patiënten, hulpverleners en gezondheidszorgsysteem dient eveneens te worden rekening gehouden.

P 14 : Toepasbaarheid

*Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten of bij patiënten met nierlijden.*

Ook voor patiënten met leverinsufficiëntie is er geen dosisaanpassing vereist. Wij vragen dit ook op te nemen in de algemene conclusie van het rapport.

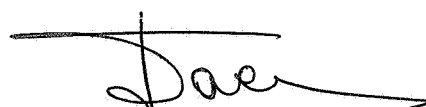
Wij hopen hiermee een gepast antwoord te geven, en blijven ter beschikking voor aanvullende informatie.

In afwachting van een spoedige afhandeling, groeten wij U,

Met de meeste hoogachting,



Apr. Mimi De Ruyck  
Regulatory & External Affairs Director



Apr. Petra Faes  
Regulatory Affairs Manager