



**Stanowisko nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.  
w sprawie finansowania aliskirenu (Rasilez®)  
w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych aliskirenu (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Aliskiren jest nowym lekiem charakteryzującym się unikalnym mechanizmem działania poprzez blokowanie reniny. Dostępne badania kliniczne tego leku wskazują na podobną do innych leków blokujących układ renina-angiotensyna redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobny profil bezpieczeństwa. Dotyczą one jednak zbyt krótkiego okresu leczenia, co nie pozwala na pełną ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu aliskirenu na twarde punkty końcowe w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiących główne powikłania i powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie co do efektywności kosztowej. Natomiast koszt terapii jest wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania aliskirenu ze środków publicznych.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Nadciśnienie tętnicze jest częstą chorobą polegającą na przewlekłym podwyższeniu ciśnienia tętniczego krwi powyżej wartości 140/90 mm Hg, mogącym prowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych, udaru mózgu, patologii układu sercowo – naczyniowego, niewydolności nerek, retinopatii. [1]

Na podstawie etiologii wyróżnia się nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne. Pierwotne nadciśnienie tętnicze nie ma określonej przyczyny, jest najczęściej rozpoznawane i związane jest ze stylem życia (palenie papierosów, otyłość, zbyt duża podaż sodu, zbyt mało warzyw i owoców w diecie, nieprawidłowa podaż potasu, nadużywanie alkoholu i brak aktywności fizycznej [2]). Natomiast nadciśnienie wtórne dotyczy małej grupy pacjentów, u których można stwierdzić chorobę naczyń lub

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



miąższu nerki, guz produkujący katecholaminy, choroby nadnerczy, zespół bezdechu sennego, zwężenie aorty lub inną przyczynę. [1]

Szacuje się, że na świecie nadciśnienie tętnicze dotyka około 1 miliarda osób, zaś w Polsce około 8 milionów. Jest ono wymieniane wśród najczęstszych przyczyn zgonów.

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje zarówno zmianę stylu życia pacjenta jak i farmakoterapię. Ze względu na złożoność, uciążliwość oraz pośredni charakter powodowanych podwyższonym ciśnieniem krwi powikłań, terapia często bywa niedostateczna lub jest przerywana. Ocenia się, że w warunkach polskich tylko około 12% pacjentów jest leczonych skutecznie. [2]

Po rozpoznaniu nadciśnienia poszukuje się jego przyczyn i jeżeli uda się je znaleźć prowadzi się leczenie przyczynowe. Jednak w ogromnej większości przypadków przyczyna nadciśnienia pozostaje nieznana. W takiej sytuacji standardowa farmakoterapia polega na stosowaniu leków należących do kilku grup, podawanych pojedynczo lub w skojarzeniu, włączanych w zależności od obrazu klinicznego i towarzyszących schorzeń. Należą do nich leki wpływające na oś renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – ACEi, antagoniści receptorów angiotensynowych – ARB - sartany), antagoniści kanałów wapniowych, leki moczopędne, antagoniści receptorów  $\beta$  adrenergicznych („ $\beta$ -blokery”), antagoniści receptorów  $\alpha_1$  adrenergicznych oraz inne leki stosowane w przypadku przeciwwskazań do zastosowania wymienionych leków lub niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego. [1]

### **Proponowana terapia**

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny. Hamując aktywność reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas gdy inne środki hamujące układ renina-angiotensyna (ACEi, ARB) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. Zwiększona aktywność reninowa osocza jest związana ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane. [3]

Zalecana dawka preparatu Rasilez wynosi 150 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 300 mg raz na dobę. Działanie obniżające ciśnienie występuje zasadniczo w ciągu dwóch tygodni (85-90%) po rozpoczęciu leczenia dawką 150 mg raz na dobę. Rasilez można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. [3]

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Aliskiren nie ma udowodnionej skuteczności w zakresie twardych punktów końcowych do których należą śmiertelność z przyczyn ogólnych bądź ryzyko wystąpienia powikłań narządowych. Lek w dawkach 150 mg i 300 mg jest istotnie skuteczniejszy od placebo w zakresie obniżenia tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. [4]

W porównaniu do leków z grupy sartanów, preparatów o najbardziej zbliżonej zasadzie działania, podawanych w porównywalnych klinicznie dawkach, aliskiren wykazywał podobną efektywność kliniczną w zakresie zmniejszenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Kiedy brano pod uwagę szansę osiągnięcia docelowego ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg, walsartan w odpowiadającej klinicznie dawce był skuteczniejszy, natomiast różnice pomiędzy losartanem lub irbesartanem a aliskirenem nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [2].

## Bezpieczeństwo terapii

Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie aliskirenem powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające, i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym leku jest biegunka. [3]

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania aliskirenu pochodzące z badań klinicznych są niepewne ze względu na krótki czas obserwacji w tych badaniach. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, zapalenie nosogardła, biegunka, ból pleców. [4]

## Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet, ze względu na szereg nieprawidłowości metodologicznych i brak odpowiednich badań klinicznych nie pozwoliły na jakiegokolwiek wnioski dotyczące wskaźników efektywności kosztowej lub wpływu na budżet płatnika w warunkach polskich. [2] Ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych wydaje się, że przeprowadzenie wiarygodnych analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Rasilez® nie jest obecnie możliwe. Cena leku jest wysoka, znacznie wyższa od cen leków o podobnej efektywności klinicznej.

Zarówno kanadyjski CADTH jak i szkockie SMC nie rekomendują obecnie stosowania aliskirenu w rutynowej praktyce klinicznej. [5,6]

## Piśmiennictwo:

1. ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension.
2. Analizy przedstawione przez wnioskodawcę.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rasilez®.
4. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD007066. DOI:10.1002/14651858.CD007066.pub2.
5. Rasilez CEDAC Final Recommendation June 25, 2008.
6. SMC Advice 462/08.