



Aprocitentan vid terapiresistent hypertoni, i kombination

Tidig bedömningsrapport 2024-03-04

Läkemedlet	
Substans	Aprocitentan
Nyhetsbeskrivning	<p>Aprocitentan är en ny peroral dubbel endotelinreceptorantagonist (inhiberar både ET-A och ET-B-receptorerna) med indikation terapiresistent hypertoni. Aprocitentan är den aktiva metaboliten av macitentan, som är godkänd för indikation långtidsbehandling av pulmonell hypertension [1].</p> <p>Endotelinreceptorantagonister (ERAs) har använts länge för indikation pulmonell arteriell hypertension och flera ERA-preparat har utvärderats tidigare för behandling av hypertoni men biverkningar och brister i studieupplägg har gjort att det ännu inte finns något godkänt läkemedel.</p> <p>I dagsläget är aprocitentan den enda endotelinreceptorantagonisten som utvärderas för indikation terapiresistent hypertoni, som tänkt tillägg till vedertagen trippelbehandling [2].</p>
Klassificering	ATC-kod: C02KX
Företag	Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Johnson & Johnson
Indikation, förväntad	Terapiresistent hypertoni. Som fjärde tilläggsbehandling vid hypertoni trots trippelbehandling.
Verkningsmekanism	<p>Endotelin-1 (ET-1) är en peptid som framför allt syntetiseras i kärl-endotelceller. Peptiden är en kraftfull vasokonstriktor som verkar på två receptorer; ET A och ET B- vilka i huvudsak finns i kärlsystemets glatta muskelceller respektive endotelceller. ET A-receptoraktivering medför kärlkonstriktion och ET B-receptoraktivering medför kärldilatation genom NO-frisättning. ET B-receptorer ansvarar även för clearance av ET-1, och uttrycks även i njurarna och påverkar natrium- och vattenreglering.</p> <p>Endotelin spelar framför allt stor roll vid volym- och saltberoende/saltkänslig hypertoni, vilket inte är ovanligt vid resistent hypertoni [3]. Aprocitentan är en dubbel endotelinreceptorantagonist som verkar på både ET A- och ET B-receptorer. Aprocitentan inhiberar inbindning av ET-1 till ET A- och ET B-receptorerna [4].</p>
Dosering, förväntad	12,5-25 mg peroralt dagligen.
Administreringsätt	Peroral tablett
Regulatorisk information	<p>Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-02</p> <p>Tidpunkt för förväntat godkännande: 2024-02</p> <p>PRIME: <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/></p> <p>Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/></p>
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare i allmänmedicin, endokrinologi, kardiologi
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>

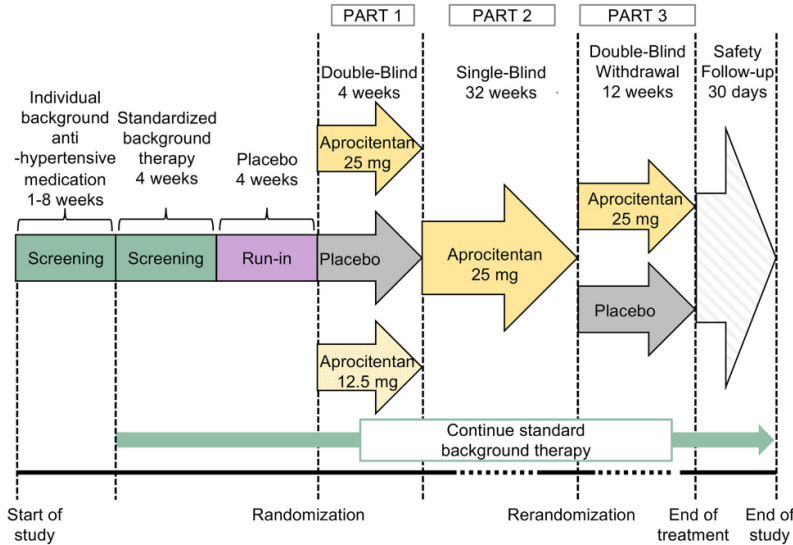


Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Det är svårt att uppskatta kostnad då modernt (patentskyddat) läkemedel mot terapieresistent hypertoni saknas på den svenska marknaden. Aliskiren, med motsvarande plats i terapin, är godkänt i Europa men tillhandahålls inte i Sverige. Läkemedelskostnad för aliskiren 150 mg i USA är ca 200 USD/månad, dvs årskostnad kring 2 400 USD (ca 25 000 SEK) [5].
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Förskrivartutbildning, både inom slutenvård och primärvård.
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Hypertoni förekommer hos omkring en tredjedel av den vuxna befolkningen i Sverige. Prevalensen ökar kraftigt med stigande ålder och är över 50 procent hos de som är över 65 år. Det finns fortfarande en stor mängd patienter med oupptäckt eller obehandlad hypertoni. En stor del av behandlade patienter uppnår inte målblodtryck och många patienter avbryter dessutom sin behandling [6].</p> <p>Den vanligaste orsaken till terapivikt är bristande följsamhet till behandlingen. Först efter uteslutande av bristande följsamhet kan terapieresistent hypertoni konstateras vid terapivikt [7-10]. Resistent hypertoni bör alltid utredas med blodtrycksmätningar utanför mottagningen, t.ex. hembloodtrycksmätningar eller 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.</p> <p>I en svensk registerbaserad kohortstudie som presenterades 2016 fann man att 9 000 av 53 090 hypertensiva patienter inom primärvården fortfarande hade högt blodtryck trots behandling med tre olika läkemedelsklasser i adekvat dosering, dvs. 17 procent av patienterna med hypertoni inom primärvården hade terapieresistent hypertoni [11].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Hypertoni är den ledande enskilda behandlingsbara orsaken till sjukdom och för tidig död. Hypertoni ökar risken för stroke, hjärtsvikt, njursvikt, ischemisk hjärtsjukdom, förmaksflimmer och andra arytmier, arteriella kärlkatastrofer och demens.</p> <p>Behandling av hypertoni är särskilt effektivt för att förhindra stroke och hjärtsvikt. Den största absoluta riskreducerande effekten ses vid behandling av äldre. En sänkning av ett förhöjt systoliskt eller diastoliskt blodtryck reducerar risken för olika kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär död</p> <p>De aktuella blodtrycksmålen, under förutsättning att behandlingen tolereras väl, är 120–129/70–79 mmHg för de allra flesta som är yngre än 80 år. Generellt reduceras den relativa risken för kardiovaskulär död med omkring tio procent för varje 5 mmHg sänkning av det systoliska blodtrycket, oavsett nivå. Det är därför viktigt att försöka nå hela vägen fram till ett välreglerat blodtryck.</p> <p>Patienter med terapieresistent hypertoni har en högre risk för hjärtinfarkt, stroke, hjärtsvikt, njursvikt och död än patienter som inte har terapieresistent hypertoni [1,11].</p>



<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandling av hypertoni innefattar livsstilsåtgärder och för de flesta även farmakologisk behandling. Flera studier har visat att det hos de allra flesta är lämpligast att börja med två antihypertensiva läkemedel direkt när behandling inleds. Den första tiden efter det att man konstaterat hypertonisjukdomen fram till dess att blodtrycket är reglerat är en riskfylld period. Denna tid förkortas om man börjar med två läkemedel på en gång – och dessutom behöver de allra flesta ändå två eller fler läkemedel. Välj gärna ett kombinationspreparat, vilket kan underlätta följsamheten. Hos patienter med en mild hypertoni och i övrigt låg risk samt hos de allra äldsta kan man överväga att börja med bara ett preparat.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister (ARB), kalciumantagonister och tiaziddiuretika är baspreparaten vid hypertoni behandling. • Om ett reglerat blodtryck inte nås med en kombination av dessa (ACE-hämmare och ARB ska inte kombineras) så är spironolakton ofta det mest effektiva alternativet att lägga till. • Vid terapieresistent hypertoni, det vill säga oreglerat blodtryck trots tre-fyra läkemedel, kan man överväga remiss till hypertoni mottagning eller annan lämplig specialistmottagning [11]. • Då övervägs insättning av <ul style="list-style-type: none"> - aldosteronantagonist – särskilt vid njursvikt eller hjärtsvikt - loopdiuretika – särskilt vid vätskeretention eller njursvikt - alfablockerare eller - betablockerare – särskilt vid hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller förmaksflimmer [9-10]. <div data-bbox="491 1317 1331 1765" style="text-align: center;"> <pre> graph TD S1[Steg 1 Inled med 2 läkemedel (gärna i kombinationstablett)] --> B1[ACE-hämmare eller ARB + kalciumantagonist eller tiaziddiuretikum] B1 --> S2[Steg 2 3 läkemedel] S2 --> B2[ACE-hämmare eller ARB + kalciumantagonist + tiaziddiuretikum] B2 --> S3[Steg 3 3 läkemedel + spironolakton eller annat läkemedel] S3 --> B3[Resistent hypertoni Lägg till spironolakton (25-50 mg x 1) eller annat diuretikum, alfablockerare eller betablockerare] B3 --> B4[Betablockerare Överväg betablockerare i alla situationer när särskild indikation för sådan terapi finns, t ex ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, förmaksflimmer, migrän eller för kvinnor med aktuell eller planerad graviditet.] </pre> <p>Modifierad efter ESC/ESH guidelines 2018.</p> </div>
------------------------------------	--

Vetenskaplig dokumentation

	<p>Dose-finding Study With ACT-132577 (Aprocitentan) in Participants With Essential Hypertension NCT02603809 [12]</p>	<p>Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION); a multicentre, blinded, randomized, parallel-group, phase 3 trial. NCT0354117 [13-14]</p>
<p>Typ av studie</p>	<p>Fas II. Dubbelblindad randomiserad multicenter placebokontrollerad och aktivt läkemedels-kontrollerad studie designad för att jämföra effekten, och även värdera säkerheten, av aprocitentan.</p>	<p>Fas III Blindad multicenter parallell-grupp prospektiv randomiserad tre-delad fas 3 studie. Del 1 (4 veckor); dubbelblindad. Del 2 (32 veckor) singelblindad. Del 3 (12 veckor) dubbelblindad.</p>  <p>Inkluderade patienter sattes över från sin tidigare hypertoni-behandling till en fix trippelkombination av anti-hypertensiva läkemedel (amlodipin, valsartan och hydroklortiazid) i minst 4 veckor före en singelblindad placebo (som tillägg till tripletten) inkörningsperiod på 4 veckor. De patienter som behandlades med betablockerare sedan tidigare fick stå kvar på betablockad.</p>

		<p>Studien designades för att utvärdera huruvida aprocitentan 12,5 mg eller aprocitentan 25 mg som tillägg till tre olika antihypertensiva läkemedel från olika klasser, minskar blodtrycket jämfört med placebo hos patienter med resistent hypertoni efter 4 veckor med dubbelblindad behandling, och om effekten sågs fortsatt vid vecka 40.</p> <p>Förändringar i sittande medelblodtryck jämfört med baslinjen vid vecka 4 och vid withdrawal baslinje (v 36) vecka 40.</p> <p>Del 1; randomiserad del i 4 veckor, som följdes av del 2; en singelblindad aktiv behandlingsdel i 32 veckor och sedan del 3; en randomiserad withdrawal del under 12 veckor.</p>
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	1659 patienter screenades, och 996 togs in i placebo-inkörningsperioden och efter 4-6 veckor med placebo-inkörningsperiod (för att eliminera effekterna från tidigare antihypertensiva läkemedel) blev 490 patienter randomiserade till studien.	1965 patienter screenades och 62,8 % (1235 st.) av dessa exkluderas från randomisering framför allt p.g.a. att de inte uppfyllde blodtrycks-inklusionskriterierna. 730 patienter randomiserades. 56 % <65 år och 59,5 % män
Patientpopulation Inklusion, urval	18-75 år med hypertoni (grad 1-2 essentiell hypertoni) och ett i sittande medeldiastoliskt blodtryck (siDBP) ≥ 90 - <110 mmHg samt en compliance $>80\%$ under placebo-inkörningsperioden.	Vuxna med resistent hypertoni trots tre antihypertensiva läkemedel från olika klasser samtidigt under minst ett år före screeningsstart. Sittande systoliskt blodtryck (SiSBP) ≥ 140 mm Hg, utan sekundär orsak till hypertoni.
Exklusion, urval	<p>Sekundär hypertoni, kardiovaskulär sjukdom, diabetes mellitus, njursvikt (relativt eGFR <30 ml/min*1,73 m²), förhöjda aminotransferaser, hemoglobin <10g/dL och/eller psykisk sjukdom.</p> <p>Antihypertensiva läkemedel eller samtidig behandling med läkemedel som påverkar blodtrycket var inte tillåtna under studieperioden.</p> <p>Placebogruppen (82 personer): 90,2% <65 år och 67,1% män.</p> <p>Aprocitentangrupperna (327 personer i de 4 dosgrupperna); 83,8% <65 år och 60,3% män.</p> <p>Lisinoprilgruppen (81 personer): 84% <65 år och 55,6% män.</p>	<p>Allvarlig hypertoni (>180 mm Hg SiSBP eller >110 mm Hg SiDBP vid två tillfällen), eller större kardiovaskulär, renal eller cerebrovaskulär komplikation ≤ 6 månader före screening.</p> <p>Hjärtsvikt NYHA III-IV.</p> <p>Behandling med läkemedel som påverkar blodtrycket ex >80 mg furosemid per dygn eller motsvarande dos av annat loopdiuretikum.</p> <p>N-terminal probrain natriuretisk peptid (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml.</p> <p>eGFR <15 ml/min/1,73 m².</p> <p>Graviditet.</p> <p>Amning.</p>

Interventions-behandling	<p>Patienterna i aprocitentangrupperna erhöll 5, 10, 25 eller 50 mg x1 dagligen vid grad 1-2 essentiell hypertoni. Samtliga behandlades i 8 veckor.</p>	<p>Tre delar: (1) en 4 veckor lång dubbelblindad del med aprocitentan 12,5 mg, 25 mg eller placebo som tillägg till den fixa trippelbehandlingen (1:1:1 ratio); (2) en 32 veckor singelblindad del med aprocitentan 25 mg som tillägg till den fixa trippelbehandlingen; och (3) en 12 veckor lång randomiserad "withdrawal" del med aprocitentan 25 mg eller placebo som tillägg till den fixa trippelbehandlingen.</p>
Jämförelsearm /-ar	<p>Patienterna i lisinoprilgruppen erhöll lisinopril 20 mg dagligen i 8 veckor.</p>	<p>Se text i stycket interventionsbehandling</p>
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Primärt utfallsmått: förändringen i medeldiastoliska blodtrycket i sittande jämfört med baslinjen (dvs. vid randomisering) fram till vecka 8.</p> <p>Studieresultatet visar statistiskt signifikant minskning av sittande uppmätt systoliskt/diastoliskt blodtryck om 7,05/4,93, 9,90/6,99 respektive 7,58/4,95 mm Hg i grupperna med 10,25 och 50 mg aprocitentanbehandling dagligen ($p < 0,014$ jämfört med placebo). I Lisinoprilgruppen noterades en blodtryckssänkning om 4,84/3,81 mm Hg.</p>	<p>Primär utfallsvariabel var förändringar i medelsystoliskt blodtryck i sittande vecka 4 jämfört med baslinjen (del 1), och vecka 40 jämfört med vecka 36 (del 3). Studieresultatet visar att aprocitentan sänker blodtrycket jämfört med placebo vid behandlingsvecka 4 och effekten bibehålls under en period om 48 veckor. Det förelåg en statistiskt signifikant minskning i det automatiskt uppmätta systoliska blodtrycket i båda aprocitentangrupperna jämfört med placebo. En skillnad mot placebo med -3,8 mm Hg respektive -3,7 mm Hg för 12,5 mg respektive 25 mg aprocitentan.</p> <p>Vid 24-timmarsblodtrycksmätning sågs en skillnad i systoliskt blodtryck mot placebo med -5,1 och -7,4 mm Hg nattetid och -3,8 respektive -5,3 mm Hg dagtid för 12,5 respektive 25 mg aprocitentan.</p>
Sekundär utfallsvariabel (urval)		<p>Förändring i sittande medelsystoliskt blodtryck vecka 40 jämfört med "withdrawal" baslinje (ca v 36).</p> <p>Förändring i sittande medeldiastoliskt blodtryck och 24-timmarsmättnings-blodtryck (systoliskt och diastoliskt) vid v 4 och vid v 40.</p> <p>Förändring i medelsystoliskt och medeldiastoliskt blodtryck i sittande mellan v36 och veckorna 38,44 samt 48.</p> <p>Medelsystoliskt blodtryck ökade statistiskt signifikant v 40 i placebogruppen (efter 4 veckor utsatt aprocitentan) jämfört med aprocitentangruppen (25 mg aprocitentan dagligen), och ökningen var 5,8 mm Hg i medelsystoliskt blodtryck respektive 5,2 mm Hg i medeldiastoliskt blodtryck i sittande.</p> <p>Vid 24-timmarsmätning av blodtryck ökade systoliskt och diastoliskt blodtryck i placebogruppen v40 (4 veckor efter utsatt aprocitentan) med 6,5 mm Hg respektive 6,8 mm Hg.</p> <p>Urin-albumin-kreatininkvot var ytterligare ett effektmått. I slutet av del 1 sågs en minskning av u-albumin-kreatininkvot med -28 % respektive -31 % hos de med 12,5 mg respektive 25 mg aprocitentan jämfört med baslinjen. I placebogruppen sågs en ökning av u-albumin-</p>



		<p>kreatininkvot med 5 %. I del 2 bibehölls den sänkta u-albumin-kreatininkvoten hos alla. I del 3, hos de med utsatt aprocitantanbehandling sedan 4 veckor, sågs en ökning i u-albumin-kreatininkvoten i placebogruppen.</p> <p>Denna antiproteinuri-effekt verkar vara större hos patienter med kronisk njursvikt stadie 3-4 jämfört med patienter med relativt eGFR ≥ 60 ml/min.</p> <p>Blodtrycket sjunker normalt sett kring 10% under natten, ett fenomen som kallas "dipping" på engelska. Patienter som inte upplever denna nattliga blodtryckssänkning kallas "non-dippers" och de anses ha en ökad risk för kardiovaskulära händelser.</p> <p>Vid baslinjen utgjorde 66, 62 respektive 60 % av patienterna i aprocitantan 12,5 mg, aprocitantan 25 mg respektive placebogruppen av "non-dippers" (dvs. deras blodtryck minskade i genomsnitt mindre än 10 % på natten). Efter post-hoc-analys sågs det att hos "non-dippers" minskade det nattliga placebojusterade systoliska blodtrycket med -11,25 mm Hg medan det för "dippers" minskade med -2,79 mm Hg (12,5 mg aprocitantan) samt -13,12 mm Hg jämfört med -6,29 mm Hg (25 mg aprocitantan). Efter 4 veckors behandling hade normalisering av "dipping"-mönstret nattetid uppnåtts hos 44, 40 respektive 31 % av patienterna i aprocitantan 12,5 mg, aprocitantan 25 mg respektive placebogruppen. Skillnaderna är statistiskt signifikanta. https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=3027113 citerad 20230810 [15].</p> <p>Under 24-timmarsblodtrycksmätning kunde ses att antalet gånger blodtrycket steg över normalnivåer dag/nattetid minskade med -18,7 %/-24,5 % (aprocitantan 12,5 mg), -20,7 %/-21,1 % (aprocitantan 25 mg) samt -9,2 %/-6,6 % för placebo. Skillnaderna befanns vara statistiskt signifikanta.</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Aprocitantan var generellt väl tolererat. Incidensen AEs (22,0-40,2 % i de olika doseringsgrupperna) var i nivå med placebogruppen (36,6 %). Vanligaste rapporterade biverkningarna var hypertoni, huvudvärk och nasofaryngit. 3 allvarliga AEs förekom, men ingen av de 3 SAEs ansågs bero på behandlingen.</p> <p>Milt-måttligt perifert ödem hos 4 patienter (2 från vardera 25 mg och 50 mg-grupperna) och medförde studieavbrott hos 2 av patienterna (50 mg gruppen).</p> <p>Uppskattad ökning av plasmavolym är 3,0 %, 5,1 %, 6,9 % och 9,5 % för aprocitantan 5,10,25 respektive 50 mg jämfört med 1,6 % för lisinopril och en minskning med 0,3 % i placebogruppen. Alla dessa värden anges vara inom ramen för fysiologisk normal variation, dvs. <10 % variation.</p>	<p>Behandlingskrävande negativa händelser (adverse events/AEs) rapporterades hos 27,6 % och 36,7 % hos patienterna som fick 12,5 respektive 25 mg aprocitantan jämfört med 19,4 % i placebogruppen under studiens del 1 (dvs. 4-veckor). Ingen hepatotoxicitet sågs.</p> <p>Hemoglobinkoncentrationsminskning med 8, 8,5 respektive 0,4 g/L och en plasmavolymökning på 10,5, 11,2 respektive 0,5% sågs för aprocitantan 12,5 mg, 25 mg respektive placebo under del 1, stabiliserades under del 2 och normaliserades efter utsatt aprocitantan i del 3.</p> <p>En lätt ökning av NT-proBNP och MR-proANP sågs i del 1 för dem med aprocitantan, nivån stabiliserades under del 2, och normaliserades under del 3.</p>



		<p>En måttlig ökning av kroppsvikt sågs hos aprocitantanbehandlade, medan en minskning av kroppsvikt uppmärksammades hos placebobehandlade under del 1.</p> <p>eGFR minskade något med aprocitantanbehandling i del 1 jämfört med placebo, och minskade ytterligare hos aprocitantanbehandlade i del 3.</p> <p>En marginell sänkning av hjärtfrekvensen sågs i både aprocitantan och placebo grupperna under del 1 och kvarstod under del 2.</p>
--	--	--



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Sammanfattningsvis sågs att behandling med aprocitantan 12,5 mg respektive 25 mg uppfyllde de primära och flertalet sekundära effektvariabler.</p> <p>Studieupplägget har dock vissa svagheter; exempelvis saknas jämförande studie mot spironolakton (aldosteronantagonist), som vanligen är det fjärde läkemedlet som läggs till idag vid terapieresistent hypertoni. Den sänkning i blodtryck som ses i de aprocitantan-behandlade grupperna är statistiskt signifikant och används som surrogatmarkör för en sänkt kardiovaskulär morbiditet. Hårda utfallsmått saknas i studierna.</p>
---	--

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<ul style="list-style-type: none"> • An Efficacy, Safety, Tolerability and Dose Finding Study of XXB750 in Resistant Hypertension Patients. Pågående Fas II-studie. XXB750 påverkar natriuretisk peptid (NPR1). (NCT05562934) • Zilebesiran as Add-on Therapy in Patients with Hypertension Not Adequately Controlled by a Standard of Care Antihypertensive Medication (KARDIA-2) (KARDIA-2). Pågående Fas II-studie. Zilebesiran är en interfererande RNA-molekyl som minskar bildningen av angiotensinogen. (NCT05103332)
---	--

Andra indikationer för läkemedlet	Inga andra indikationer studeras för aprocitantan.
--	--

Övrigt

PK/PD information

- Aprocitantan kan intas med /utan mat. Halveringstid i genomsnitt kring 47 timmar [16,17].
- Aprocitantan har getts till njursjuka (NCT03165071) och till leversviktande (NCT04252495) patienter utan fynd av dosjusteringsbehov [16,18].
- Det har rapporterats att aprocitantan **inte** påverkar läkemedel som metaboliseras via CYP3A (NCT02841761) [19].
- Aprocitantan har visats metaboliseras via glukuronidering och hydrolys helt oberoende av Cytokrom P450-enzym [20]. Aprocitantan och dess metaboliter elimineras via renal och hepatisk elimination, med 52 procent av eliminerat läkemedel utsöndrat via urin och 25 procent av eliminerat läkemedel utsöndrat via faeces. 0,2 procent och 6,8 procent av aprocitantan utsöndras oförändrat i urin respektive faeces (NCT03100591) [18].
- Det har rapporterats att aprocitantan **inte** förlänger QT-tid (NCT 04281342) [1].

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

Linda Myllymäki, specialistläkare och Henrik Lövborg, leg apotekare, docent
Klinisk Farmakologi US Linköping

Referenser

1. Boutari C et al. Novel Dual Endothelin Inhibitors in the Management of Resistant Hypertension. Life 2023,13,806
2. McCoy E K et al. Aprocitantan (a Dual Endothelin-Receptor Antagonist) for Treatment -Resistant Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol.2021;77:699-706
3. Sidharta PN et al. Single- and multiple-dose tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the dual endothelin receptor antagonist aprocitantan in healthy adult and elderly subjects. Drug Design, Development and Therapy 2019:13 949-964



4. Clozel M. Aprocitentan and the endothelin system in resistant hypertension. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*100:573-583 (2022)
5. <https://www.drugs.com/price-guide/aliskiren> citerad 20230822
6. <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/hypertoni> citerad 20230810
7. <https://janusinfo.se/nyheter/tidningenevidens/nr42020temahypertoni/4/desexbastatipsevenforbehandlingavhypertoni.5.48abfd501763827712f145e0.html> citerad 230614
8. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/kommentar/2018/10/nya-europeiska-riktlinjer-for-behandling-av-hypertoni/>
9. https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/?uuid=58407f24-35e5-460b-8935-d861fff64f33&selectionCode=profession_primarvard citerad 230807
10. Mancia G et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. Epub ahead of print. PMID: 37345492.
11. Holmqvist L et al. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors—results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *Journal of the American Society of Hypertension* 10(11) (2016) 838-846
12. Verweij P et al. Randomized dose-response study of the new dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in hypertension. *Hypertension.*2020;75:956-965
13. Schlaich MP et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomized, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927-37
14. Danaietash P et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan. *J Clin Hypertens.* 2022;24:804-813
15. <https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=3027113> citerad 230810
16. Sidharta PN et al. Single-dose Pharmacokinetics and Tolerability of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Subjects with Severe Renal Function Impairment. *Clinical Drug Investigation* (2019)39:1117-1123
17. Fontes MSC et al. Multiple-Dose Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Healthy Japanese and Caucasian subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2020, 2021, 718-725
18. Fontes M.C.S et al. Single-dose Pharmacokinetics and Tolerability of the dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in subjects with moderate hepatic impairment. *Scientific Reports* (2022)12:19067
19. Sidharta PN et al. Effect of multiple-dose aprocitentan administration on the pharmacokinetic of Midazolam in healthy male subjects. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2020) 45:227-234
20. Angel F et al. Aprocitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. *Cardiol Ther* (2021) 10:397–406

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.



Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.