

## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Aliskiren Vom 17. Dezember 2009

[1440 A]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2009 (BAnz. 2010 S. 1090) wie folgt zu ändern:

#### I.

Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:  
Wirkstoff: Aliskiren (z. B. Rasilez®)

#### Zugelassene Anwendungsgebiete

Aliskiren wurde am 22. August 2007 von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung der essenziellen Hypertonie in den Dosierungen 150 mg und 300 mg zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt bei einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden. Aliskiren kann alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Es soll mit einer leichten Mahlzeit und möglichst immer zu derselben Tageszeit eingenommen werden.

#### Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Eine generelle Überlegenheit hinsichtlich der Blutdrucksenkung ist für die Monotherapie mit Aliskiren nicht belegt; in den Monotherapie Studien zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane), beobachtet wurde, vergleichbar war.

Bislang ist nicht nachgewiesen, dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren eine bessere Blutdrucksenkung bewirkt als eine Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie mit diesen.

**Tabelle 1:** Therapiekostenvergleich

Wirkstoff	Dosis*)	Tagestherapiekosten**)	Jahrestherapiekosten**)
<b>Renin-Antagonist</b>			
Aliskiren	150–300 mg	1,16 –1,37 €	423–500 €
<b>Sartane, z. B.</b>			
Irbesartan	150–300 mg	0,93–1,12 €	342–410 €
Candesartan	8–32 mg	0,86–1,23 €	313–450 €
Valsartan	80–320 mg	0,81–1,18 €	296–431 €
<b>ACE-Hemmer, z. B.</b>			
Lisinopril	5–40 mg	0,15–0,40 €	54–146 €
Enalapril	5–40 mg	0,15–0,25 €	54–91 €
Ramipril	2,5–10 mg	0,14–0,18 €	51–66 €
<b>Beta-Blocker, z. B.</b>			
Atenolol	50–100 mg	0,19–0,25 €	71–93 €
Bisoprolol	5– 10 mg	0,14–0,17 €	53–62 €
Metoprolol	50–200 mg	0,13–0,25 €	49–91 €
<b>Ca-Antagonisten, z. B.</b>			
Nitrendipin	20–40 mg	0,16–0,32 €	59–118 €
Amlodipin	5–10 mg	0,15–0,17 €	55–63 €
<b>Diuretika, z. B.</b>			
Hydrochlorothiazid	12,5–25 mg	0,15–0,16 €	54–60 €
Torsemid	2,5–5 mg	0,15–0,17 €	54–63 €
Furosemid	40 mg	0,14 €	53 €

Preisstand (Lauertaxe): 15. März 2010

\*) nach Fachinformation

\*\* ) errechnet auf Basis des Preises der größten verfügbaren Packung (N3) bzw. Festbetrag

Die Therapiekosten sind jedoch im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva erheblich höher: Die Therapie mit Aliskiren ist ca. sechsmal teurer als eine vergleichbare Therapie mit ACE-Hemmern.

Der Beleg der Wirksamkeit von Aliskiren erfolgte in den Zulassungsstudien vorwiegend für Patienten mit milder bis moderater Hypertonie. Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt. Dies gilt auch für die Verhinderung von Schäden an Zielorganen. Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für einen Risiko-Management-Plan eingereicht.

Kombinationen von Aliskiren mit anderen Renin-Angiotensin-System-Hemmern sind bei Diabetespatienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie behaftet. Kaliumwerte bedürfen auch der Kontrolle bei einer Anwendung bei Patienten mit Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz. Aliskiren ist zurzeit nicht zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Es sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III–IV) angewendet werden.

Die Mehrheit der Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren hatte eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Daten aus längerfristig angelegten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen. Dabei sind jedoch die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

(1.) Es ist bislang ungeklärt, ob eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) am Startpunkt überhaupt einen Vorteil darstellt.

(2.) Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.

(3.) Die Einnahme soll gemäß Zulassung mit einer leichten Mahlzeit und zur gleichen Tageszeit erfolgen, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.

#### Kosten

Es ergeben sich die folgenden Tages- bzw. Jahrestherapiekosten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (siehe Tabelle 1).

**Wirkungen**

Aliskiren ist ein oral wirksamer, direkter und selektiver Inhibitor des humanen Renins zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Bei Aliskiren handelt es sich um ein Wirkprinzip, das am Startpunkt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eingreift: Dieses spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, des Natriumgleichgewichts und der Herz-Kreislauf-Funktion. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I, welches das Vorläufermolekül des Vasokonstriktors Angiotensin II ist. Die Reninaktivität im Plasma sinkt ebenso wie die Spiegel von Angiotensin I und II. Dies führt zur Senkung des Blutdrucks.

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 2 % bis 3 % gering und wird durch fettreiche Nahrung erheblich verringert. Die maximale Konzentration im Blutplasma wird nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Die mittlere Halbwertszeit von 40 Stunden ermöglicht die einmal tägliche Gabe.

**Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien lediglich eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr liegen noch nicht vor.

Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie mit demjenigen von Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) vergleichbar ist. Zu den Studienergebnissen siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Monotherapie – Vergleich Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien – Beschreibung:	Dosierung Aliskiren	
	150 mg	300 mg
Vergleich Aliskiren mit Irbesartan 150 mg, 8 Wochen Behandlungsdauer		
Veränderung msDBP	-0,4 <sup>ns</sup>	-2,9 <sup>**</sup>
Veränderung msSBP	1,1 <sup>ns</sup>	-3,3 <sup>ns</sup>
Vergleich Aliskiren mit Ramipril 10 mg, Diabetespatienten, 8 Wochen Behandlungsdauer		
Veränderung msDBP	-	-0,6 <sup>ns</sup>
Veränderung msSBP	-	-2,7 <sup>*</sup>
Vergleich Aliskiren mit Lisinopril 10 mg bei Patienten ≥ 65 Jahre, 8 Wochen Behandlungsdauer		
Veränderung msDBP	-0,8 <sup>ns</sup>	-1,0 <sup>ns</sup>
Veränderung msSBP	1,5 <sup>ns</sup>	0,4 <sup>ns</sup>
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde Gesamtbehandlungsdauer)		
Veränderung msDBP	-	-2,0 <sup>***</sup>
Veränderung msSBP	-	-2,8 <sup>***</sup>
Vergleich Aliskiren mit Atenolol 100 mg, 12 Wochen Behandlungsdauer		
Veränderung msDBP		2,4 <sup>**</sup>
Veränderung msSBP		-0,1 <sup>ns</sup>

Erläuterungen: <sup>ns</sup> = nicht signifikant; \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01; \*\*\* = p < 0,001  
 Quelle: nach European Public Assessment Report – EPAR (Gradman et al. 2005, Uresin et al. 2007, Verdecchia et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Dietz et al. 2008)

In Kombination mit Valsartan führten Aliskiren bzw. Hydrochlorothiazid (HCTZ) bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie zu einer vergleichbaren Blutdruckreduktion. Ebenso wurde kein Unterschied hinsichtlich der Höhe der Blutdrucksenkung zwischen Aliskiren plus HCTZ gegenüber Irbesartan bzw. Amlodipin ebenso jeweils in Kombination mit HCTZ beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (diastolische Blutdruckwerte zwischen > 105 mmHg und < 120 mmHg) wur-

den unter Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Lisinopril plus HCTZ die Blutdruckwerte in ähnlichem Ausmaß gesenkt. In zwei etwas längerfristigeren Studien (26-wöchige doppelblinde Behandlungsdauer)<sup>1)</sup> wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als in den Kontrollgruppen beobachtet. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist unklar. Zu den Ergebnissen im Einzelnen siehe Tabelle 3.

<sup>1)</sup> Die EMA fordert in ihren Prinzipien für die klinische Evaluation von neuen Antihypertensiva, länger dauernde Studien (sechs Monate oder mehr) durchzuführen, um u. a. die Aufrechterhaltung der Blutdrucksenkung zu zeigen (EMA. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000).

**Tabelle 3:** Kombinationstherapie – Vergleich von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien – Beschreibung:	msDBP	msSBP
Aliskiren plus Valsartan versus HCTZ plus Valsartan, Patienten mit milder bis moderater Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg, Valsartan 160 mg, HCTZ 12,5 mg)	1,4 <sup>ns</sup>	2,2 <sup>ns</sup>
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Lisinopril plus HCTZ, Patienten mit schwerer Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Lisinopril 20 mg bis 40 mg, HCTZ 25 mg)	1,6 <sup>ns</sup>	2,3 <sup>ns</sup>
Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Irbesartan plus HCTZ bzw. Amlodipin plus HCTZ, adipöse Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 8-Wochen-Werte (12 Wochen Gesamtbehandlungsdauer), (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, Irbesartan 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 10 mg)		
Aliskiren vs. Irbesartan	-0,6 <sup>ns</sup>	-0,4 <sup>ns</sup>
Aliskiren vs. Amlodipin	-1,6 <sup>ns</sup>	-2,2 <sup>ns</sup>
Aliskiren plus Amlodipin versus HCTZ plus Amlodipin, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, Werte nach 26 Wochen doppelblinder Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 mg bzw. 10 mg)	-1,2 <sup>**</sup>	-1,7 <sup>*</sup>
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Ramipril plus HCTZ, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 26 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Ramipril 5 mg bzw. 10 mg, HCTZ 12,5 mg bzw. 25 mg)	-1,2 <sup>*</sup>	-2,6 <sup>**</sup>

Erläuterungen: <sup>ns</sup> = nicht signifikant; \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01  
 Quelle: nach European Public Assessment Report – EPAR (Pool et al. 2007, Strasser et al. 2007, Jordan et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Andersen et al. 2008)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den bislang vorliegenden direkten Vergleichsstudien Aliskiren im Vergleich zu einer Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Sartanen, Calciumantagonisten und Betablockern hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung nicht unterlegen ist. Studien zur Senkung der Mortalität und Verhinderung von Folgeschäden fehlen. Nach Angaben der EMA gibt es keine alters- oder geschlechtsabhängigen Unterschiede hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Aliskiren. Es liegt keine Evidenz vor, Aliskiren einer Therapie mit anderen Klassen von Antihypertensiva vorzuziehen.

**Risiken und Vorsichtsmaßnahmen**

Aliskiren wurde gemäß des öffentlichen Bewertungsberichtes der EMA in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen: Diarrhö war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis und trat bei Patienten unter Aliskiren-Therapie doppelt so häufig auf wie unter Behandlung mit Placebo (2,4 % versus

1,2 % der Patienten). In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden dosisabhängig epitheliale Schleimhauthyperplasien mit und ohne Erosionen bzw. Ulzerationen beobachtet. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde (U.S. Food and Drug Administration, FDA) hat den Hersteller von Aliskiren verpflichtet, einen möglichen Einfluss von Aliskiren auf die Entstehung von kanzerösen und präkanzerösen Veränderungen des Kolons in einer klinischen Studie nach Zulassung (Phase-IV-Studie) nach mindestens 12 Monaten Behandlungsdauer zu untersuchen (FDA 2007). Publierte Daten dieser Studie liegen derzeit noch nicht vor.

Husten, die am zweithäufigsten beobachtete Nebenwirkung, trat bei Aliskiren-Patienten deutlich seltener auf als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden (1,0 % im Vergleich zu 3,8 % der Patienten). Das Auftreten einer Hyperkaliämie im Rahmen einer Aliskiren-Monotherapie war selten. In der Kombination mit ACE-Hemmern oder Valsartan war dies jedoch etwas häufiger zu beobachten. Mit einem erhöhten Hyperkaliämierisiko ist damit bei Patienten zu rechnen, die andere das Renin-Angiotensin-System hemmende Arzneimittel (ACE-Hemmer, Sartane) erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetespatienten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III–IV) sollte Aliskiren gemäß Fachinformation nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Aliskiren bei Patienten unter dem 18. Lebensjahr wird nicht empfohlen. Aliskiren ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil). Ebenso ist die Gabe

von Aliskiren bei Schwangeren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert. Weiterhin ist Aliskiren kontraindiziert bei Patienten, die in der Vergangenheit unter Aliskiren ein Angioödem entwickelt haben bzw. bei denen ein Angioödem neu auftrat. Wie andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (ACE-Hemmer, Sartane) sollte Aliskiren auch nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters und von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.

Insbesondere für die folgenden Patientengruppen liegen keine Daten zur Sicherheit von Aliskiren vor: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, bekannten bzw. bestehenden kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder sekundärer Hypertonie.

## II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess