

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:

Therapiehinweis zu Aliskiren

Vom 28. Mai 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	5
4.1	Bewertungsgrundlage	5
4.2	Bewertungsentscheidung	10

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen nach Abs. 2 Satz 1 (sogenannte Preisvergleichsliste) gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2008 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Aliskiren vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. Februar, 5. März und 14. April 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Aliskiren beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

- I. Die Anlage IV nach §17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Aliskiren gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	08.07.2008	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
Sitzung UA „Arzneimittel“	10.02.2009 05.03.2009 14.04.2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	28.05.2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV.

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: MEDLINE, EMBASE

Anbieter: STN

Datum: 05.08.2008

Strategie:

```
=> s ALISKIREN/BI (11)
=> s hypertension (12)
=> s 11 and 12 (13)
=> s 13 and (trial or study) (14)
=> s 14 not review?
```

Datenbanken: Cochrane library

Anbieter: DIMDI

Datum: 05.08.2008

Strategie:

suche nach: Aliskiren

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Essenzielle Hypertonie	Andere Erkrankungen als essenzielle Hypertonie bzw. in der Fachinforma-

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		tion vorgegebene
Studiendesign	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe	nicht-randomisierte CCT offene Studien (open-label) ausschließlich Placebo-kontrollierte Studien Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien, falls in der Kontrollgruppe keine entsprechend vergleichbare Dosiserhöhung erfolgte Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Kongressberichte / Abstracts Reviews Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien
Interventionsgruppe	Aliskiren (150 mg / 300 mg) als Monotherapie Aliskiren (150 / 300 mg) in Kombination mit einem oder mehreren Antihypertensiva ¹	Kein Aliskiren in der Interventionsgruppe
Kontrollgruppe	In D zugelassenes Antihypertensivum als Monotherapie Kombinationstherapie mit in D zugelassenen Antihypertensiva	
Beobachtungsdauer nach Randomisierung	≥ 12 Wochen ² ; sollte dadurch eine relevante Anzahl von RCTs mit aktiver Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, werden Studien mit mindestens 8 Wochen Beobachtungsdauer eingeschlossen	< 12 Wochen
Endpunkte:		

¹ Falls die Interventionsgruppe eine Kombinationstherapie erhält muss in der Kontrollgruppe ebenfalls eine vergleichbare Kombinationstherapie verwendet werden.

² EMEA. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000: "The effect on blood pressure and the relationship of the response to dose should be characterized in short-term studies (4-12 weeks), whose short duration allows for use of a placebo control. Long-term (six months or more) studies should also be carried out to demonstrate maintenance of efficacy and to look for withdrawal effects (p5).

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Primärer Endpunkt	Morbidität (kardiovaskuläre Endpunkte) Mortalität (kardiovaskuläre und/oder Gesamtmortalität) Sollten zur Morbidität / Mortalität keine ausreichenden Studien vorliegen, diastolischer und/oder systolischer Blutdruck (Veränderung gegenüber Ausgangswert)	andere
Sekundäre Endpunkte	Morbidität (kardiovaskuläre Endpunkte) Mortalität (kardiovaskuläre und/oder Gesamtmortalität) systolischer oder diastolischer Blutdruck, Anteil Patienten, die Zielwerte erreichen	andere
Sprache	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Neun Publikationen randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien zu Aliskiren mit aktiver Kontrollgruppe in mindestens einem Studienarm sowie eine Behandlungsdauer von ≥ 8 Wochen wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet.

AU Strasser R H; Puig J G; Farsang C; Croket M; Li J; van Ingen H
 TI A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension.
 SO Journal of human hypertension, (2007 Oct) Vol. 21, No. 10, pp. 780-7.
 Electronic Publication: 2007-05-31.
 Journal code: 8811625. ISSN: 0950-9240.
 LA English

AU Jordan, Jens (correspondence); Engeli, Stefan; Boye, Sam W.; Keefe, Deborah L.; Le Breton, Stephanie; Jordan, Jens (correspondence)
 TI Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension.
 SO Hypertension, (May 2007) Vol. 49, No. 5, pp. 1047-1055.
 Refs: 28
 ISSN: 0194-911X CODEN: HPRTDN
 LA English

<p>AU Andersen Karl; Weinberger Myron H; Egan Brent; Constance Christian M; Ali Mohammed A; Jin James; Keefe Deborah L</p> <p>TI Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial.</p> <p>SO Journal of hypertension, (2008 Mar) Vol. 26, No. 3, pp. 589-99. Journal code: 8306882. ISSN: 0263-6352.</p> <p>LA English</p>
<p>AU Uresin Yagiz; Taylor Addison A; Kilo Charles; Tschope Diethelm; Santonastaso Massimo; Ibram Ghionul; Fang Hui; Satlin Andrew</p> <p>TI Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension.</p> <p>SO Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS, (2007 Dec), Vol. 8, No. 4, pp. 190-8. Journal code: 100971636. ISSN: 1470-3203.</p> <p>LA English</p>
<p>AU Pool James L; Schmieder Roland E; Azizi Michel; Aldigier Jean-Claude; Januszewicz Andrzej; Zidek Walter; Chiang Yantong; Satlin Andrew</p> <p>TI Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan.</p> <p>SO American journal of hypertension : journal of the American Society of Hypertension, (2007 Jan) Vol. 20, No. 1, pp. 11-20. Journal code: 8803676. ISSN: 0895-7061.</p> <p>LA English</p>
<p>AU Gradman Alan H; Schmieder Roland E; Lins Robert L; Nussberger Juerg; Chiang Yantong; Bedigian Martin P</p> <p>TI Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients.</p> <p>SO Circulation, (2005 Mar 1) Vol. 111, No. 8, pp. 1012-8. Electronic Publication: 2005-02-21. Journal code: 0147763. E-ISSN: 1524-4539.</p> <p>LA English</p>
<p>AU Oparil Suzanne; Yarows Steven A; Patel Samir; Fang Hui; Zhang Jack; Satlin Andrew</p> <p>TI Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial.</p> <p>SO Lancet, (2007 Jul 21) Vol. 370, No. 9583, pp. 221-9. Journal code: 2985213R. E-ISSN: 1474-547X.</p> <p>LA English</p>
<p>AU Verdecchia Paolo; Calvo Carlos; Mockel Volker; Keeling Lucy; Satlin Andrew</p> <p>TI Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension.</p> <p>SO Blood pressure, (2007) Vol. 16, No. 6, pp. 381-91. Journal code: 9301454. ISSN: 0803-7051.</p> <p>LA English</p>
<p>AU: Dietz R, Dechend R, Yu Cm, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL.</p> <p>TI: Effects of the direct rennin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension.</p> <p>SO: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9:163-174</p>

Neben den in der Literaturrecherche gefundenen Studien werden (gemäß § 7 Abs. 1, 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) auch Publikationen von Zulassungsbehörden und nachgeschalteten Behörden zugrunde gelegt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Aliskiren umgesetzt:

⇒ 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 Monotherapiestudien 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.

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. Die europäische Zulassungsbehörde hat entsprechende Untersuchungen im Rahmen des Risiko-Programms zur Auflage gemacht.

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 Behandlungsdauer von 8 Wochen. 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.) Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da die Einnahme gemäß Zulassung immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll.

⇒ Kosten

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

Tabelle 1: Therapiekostenvergleich

Wirkstoff	Dosis*	Tagestherapiekosten**	Jahrestherapiekosten**
Renin-Antagonist			
Aliskiren	150 - 300 mg	1,16 - 1,37 €	422 - 500 €
Sartane, z. B.			
Irbesartan	150 - 300 mg	0,93 - 1,12 €	339 - 409 €
Candesartan	8 - 16 mg	0,86 - 1,03 €	313 - 374 €
Valsartan	80 - 160 mg	0,84 - 1,00 €	307 - 364 €
ACE-Hemmer, z. B.			
Lisinopril	5 - 40 mg	0,15 - 0,40 €	54 - 145 €
Enalapril	5 - 40 mg	0,15 - 0,25 €	54 - 90 €
Ramipril	2,5 - 10 mg	0,14 - 0,18 €	51 - 66 €
Beta-Blocker, z.B.			
Atenolol	50 - 100 mg	0,19 - 0,25 €	71 - 93 €
Bisoprolol	5 - 10 mg	0,14 - 0,17 €	52 - 61 €
Metoprolol	50 - 200 mg	0,13 - 0,25 €	48 - 90 €
Ca-Antagonisten, z.B.			
Nitrendipin	20 - 40 mg	0,16 - 0,32 €	59 - 118 €
Amlodipin	5 - 10 mg	0,15 - 0,17 €	54 - 62 €
Diuretika, z. B.			
Hydrochlorothiazid	12,5 - 25 mg	0,15 - 0,16 €	54 - 60 €
Torasemid	2,5 - 5 mg	0,15 - 0,17 €	53 - 62 €
Furosemid	40 mg	0,14 €	53 €

Preisstand (Lauertaxe): 15.01.2009

* nach Fachinformation

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

⇒ 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 (Wood et al. 2003, Staessen et al. 2006): 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 – 3 % gering und wird durch fettreiche Nahrung erheblich verringert. Die maximale Konzentration im Blutplasma wird nach

1-3 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 mit 8 Wochen lediglich eine kurzfristige Behandlungsdauer.

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 ^{ns} -2,9**
	Veränderung msSBP	1,1 ^{ns} -3,3 ^{ns}
Vergleich Aliskiren mit Ramipril 10 mg, Diabetespatienten, 8 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	- -0,6 ^{ns}
	Veränderung msSBP	- -2,7*
Vergleich Aliskiren mit Lisinopril 10 mg bei Patienten ≥ 65 Jahre, 8 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	-0,8 ^{ns} -1,0 ^{ns}
	Veränderung msSBP	1,5 ^{ns} 0,4 ^{ns}

Phase-III-Studien - Beschreibung:	Dosierung Aliskiren	
	150 mg	300 mg
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen Gesamtbehandlungsdauer)	Veränderung msDBP	-2,0***
	Veränderung msSBP	-2,8***
Vergleich Aliskiren mit Atenolol 100 mg, 12 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	2,4**
	Veränderung msSBP	-0,1 ^{ns}

Erläuterungen: ^{ns} = 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, Study 2323 gemäß EPAR, 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) wurden unter Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Lisinopril plus HCTZ die Blutdruckwerte in ähnlichem Ausmaß gesenkt. In zwei etwas längerfristigeren Studien (26-wöchige Behandlungsdauer)³ 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.

³ Die EMA fordert in ihren Prinzipien für die klinische Evaluation von neuen Antihypertensiva, länger dauernde Studien (6 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 ^{ns}	2,2 ^{ns}
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Lisinopril plus HCTZ, Patienten mit schwerer Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 bzw. 300 mg, Lisinopril 20-40 mg, HCTZ 25 mg)	1,6 ^{ns}	2,3 ^{ns}
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 ^{ns}	-0,4 ^{ns}
Aliskiren vs. Amlodipin	-1,6 ^{ns}	-2,2 ^{ns}
Aliskiren plus Amlodipin versus HCTZ plus Amlodipin, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 26 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 bzw. 10 mg)	-1,2 ^{**}	-1,7 [*]
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Ramipril plus HCTZ, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 26 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 bzw. 300 mg, Ramipril 5 bzw. 10 mg, HCTZ 12,5 bzw. 25 mg)	-1,2 [*]	-2,6 ^{**}

Erläuterungen: ^{ns} = 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, Study 2323 gemäß EPAR, 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 EMEA 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 EMEA 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). 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 und 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. Weiter-

hin 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.

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises⁴

1. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali MA; Jin, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct rennin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *Journal of hypertension* 2008; 26: 589-99.
2. Dietz R, Dechend R, Yu Cm, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. Effects of the direct rennin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9:163-174
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Rasilez[®] (Aliskiren): Scientific Discussion (2007)
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rasilez/rasilez.htm>
[letzter Zugriff am 16.01.2009]
4. European Medicines Agency (EMA). Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000.
5. Gradman, AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-1018
6. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Keefe DL, Le Breton S. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-1055.
7. National Health Service (NHS) – Greater Manchester Medicines Management Group. New Drug Evaluation: Aliskiren, No.16, February 2008.
8. Novartis Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC) Rasilez[®], Stand: September 2008.
9. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of rennin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 4. Art. No.: CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub2.
10. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of Aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised double blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-229
11. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective rennin inhibitor, provides anti-

⁴ Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur.

- hypertensive efficacy alone and in combination with Valsartan. *American Journal of Hypertension* 2007; 20: 11-20
12. Scottish Medicines Consortium (SMC). Assessment of Aliskiren, 150 mg and 300 mg film-coated tablets (Rasilez®), No. (462/08), December 05, 2008.
 13. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368:1449-1456.
 14. 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. Hypertension* 2007; 21:780-787.
 15. 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. *European Heart Journal* 2007; 28:1462-1536.
 16. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, Ruger H, Goschke R, Stutz S, Fuhrer W et al.. Structure-based design of aliskiren, a novel orally active rennin inhibitor. *Biochim Biophys Res Commun* 2003; 308:698-705.
 17. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct rennin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8:190-198.
 18. Food and Drug Administration (FDA). Department of Health and Human Services. NDA 21-985 Approval letter 03/05/2007
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist [Zugriff am 12.02.2009]
 19. Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling K, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Pressure* 2007; 16:381-391.