

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV
Therapiehinweis zu Aliskiren

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	6
5.	Anhang	16
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	69
3.	Auswertung der Stellungnahmen	70

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 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:

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

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Aliskiren im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 10. November 2009 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach § 17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Aliskiren aus.

2.1 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Aliskiren ergeben:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	
Die europäische Gesundheitsbehörde hat entsprechende Untersuchungen im Rahmen des Risiko-Programmes zur Auflage gemacht	Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für ein Risiko-Management-Plan eingereicht
Die Mehrheit der Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren hatte eine Behandlungsdauer von 8 Wochen.	Die Mehrheit der Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren hatte eine kurz bis mittelfristige Behandlungsdauer.
Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da die Einnahme gemäß Zulassung immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll.	Die Einnahme soll gemäß Zulassung mit einer leichten Mahlzeit und zur gleichen Tageszeit erfolgen, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.
Wirksamkeit	
Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien mit 8 Wochen lediglich eine kurzfristige Behandlungsdauer.	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.
Tabelle 2 Zeile 4: (26-Wochen Gesamtbehandlungsdauer) 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).	Tabelle 2 Zeile 4: (26-Wochen <u>doppelblinde</u> Gesamtbehandlungsdauer) Quelle: nach European Public Assessment Report - EPAR (Gradman et al. 2005, Uresin et al. 2007, Verdecchia et al. 2007, <u>Schmieder et al. 2009</u> , Dietz et al. 2008).
In zwei etwas länger-fristigeren Studien (26-wöchige Behandlungsdauer) wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als	In zwei etwas länger-fristigeren Studien (26-wöchige <u>doppelblinde</u> Behandlungsdauer) wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als in

in den Kontrollgruppen beobachtet	den Kontrollgruppen beobachtet.
Tabelle 3 Zeile 4: 26-Wochen Behandlungsdauer 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).	Tabelle 3 Zeile 4: <u>Werte nach 26-Wochen doppelblinder</u> Behandlungsdauer Quelle: nach European Public Assessment Report – EPAR (Pool et al. 2007, Strasser et al. 2007, Jordan et al. 2007, <u>Schmieder et al. 2009</u>, Andersen et al. 2008.).
Risiken und Vorsichtsmaßnahmen	
	Ergänzung nach dem ersten Satz: In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden dosisabhängig epitheliale Schleimhauthyperplasien mit und ohne Erosionen bzw. Ulzerationen beobachtet.
Literaturverzeichnis	
	Aktualisierung: Stand der Fachinformation zu Rasilez (Nr 8) Ergänzung: Schmieder et al. (Nr. 13) Solomon et al. (Nr. 14)

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

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
Sitzung des UA „Arzneimittel“	10.11.2009	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	17.12.2009	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV –
Therapiehinweis zu Aliskiren

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Aliskiren (z. B. Rasilez®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. [], Nr. [] vom [], S. []

⇒ 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. 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).

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 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, Beta-blockern 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}
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde 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, 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) wurden 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)¹ 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.

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, Werte nach 26 Wochen doppelblinder 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, Schmieder et al. 2009, Andersen et al. 2008.).

¹ Die EMEA 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).

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). 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 Herzinsuf-

fizienz (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. 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 veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

17/02/2010 11:12 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>84413788</i>			
Kopie:			
Eingang: 17. Feb. 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
PfO	Recht	FG-Med.	Verw.
REFERAT BEARBEITET VON			213

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax: 030 - 275838105

Bonn, 17. Februar 2010
AZ 213 - 44746 - 1

- Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.12.2009**
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**
1. in der Anlage IV:
Therapiehinweis zu Aliskiren
 2. in der Anlage VI – Off-Label-Use:
Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschlüsse vom 17.12.2009 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Langenbucher

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbochstraße 16: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hof.: Gleis 5, RB 23 Richtung Euskirchen)

5.2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

[BAnz. Nr. 56 (S. 1326) vom 14. April 2010]



Bundesministerium für Gesundheit

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

[1440 A]

Vom 17. Dezember 2009

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 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. 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).

Tabelle 1: Therapiekostenvergleich

Wirkstoff	Dosis*)	Tagestherapiekosten**)	Jahrestherapiekosten**)
Renin-Antagonist			
Aliskiren	150–300 mg	1,16 – 1,37 €	423–500 €
Sartane, z. 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 €
ACE-Hemmer, z. 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 €
Beta-Blocker, z. 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 €
Ca-Antagonisten, z. B.			
Nitrendipin	20–40 mg	0,16–0,32 €	59–118 €
Amlodipin	5–10 mg	0,15–0,17 €	55–63 €
Diuretika, z. 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

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 ^{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}
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde 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, 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 längerfristigen Studien (26-wöchige doppelblinde Behandlungsdauer)¹⁾ 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.

¹⁾ 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 ^{ns}	2,2 ^{ns}
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 ^{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, Werte nach 26 Wochen doppelblinder Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 mg 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 mg bzw. 300 mg, Ramipril 5 mg bzw. 10 mg, HCTZ 12,5 mg 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, Schmieder et al. 2009, Anderson 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 veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 (l1)

=> s hypertension (l2)

=> s l1 and l2 (l3)

=> s l3 and (trial or study) (l4)

=> s l4 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 Fachinformation vorgegebene
Studiendesign	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe	nicht-randomisierte CCT offene Studien (open-label) ausschließlich Placebo-kontrollierte Studien Dosisfindungs-Studien Dosiseskaltations-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 ²	Kein Aliskiren in der Interventionsgruppe

² Falls die Interventionsgruppe eine Kombinationstherapie erhält muss in der Kontrollgruppe ebenfalls eine vergleichbare Kombinationstherapie verwendet werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Kontrollgruppe	In D zugelassenes Antihypertensivum als Monotherapie Kombinationstherapie mit in D zugelassenen Antihypertensiva	
Beobachtungsdauer nach Randomisierung	≥ 12 Wochen ³ ; sollte dadurch eine relevante Anzahl von RCTs mit aktiver Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, werden Studien mit mindestens 8 Wochen Beobachtungsdauer eingeschlossen	< 12 Wochen
Endpunkte:		
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

3 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).

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

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

LA English
AU: Dietz R, Dechend R, Yu Cm, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. TI: Effects of the direct rennin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. SO: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9:163-174 LA: English

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.

Nach Würdigung der Stellungnahmen wurden folgende Studien zuzüglich berücksichtigt und in die Literaturübersicht des Therapiehinweises aufgenommen:

1. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425
2. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119:530-537.)

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

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

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 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. 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:

- (4.) Es ist bislang ungeklärt, ob eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) am Startpunkt überhaupt einen Vorteil darstellt.
- (5.) Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.
- (6.) 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).

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 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 ^{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}
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde 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, 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) wurden 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)⁴ 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.

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, Werte nach 26 Wochen doppelblinder Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 bzw. 10 mg)	-1,2 ^{**}	-1,7 [*]

⁴ Die EMEA 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).

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, 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 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). 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 Kom-

bination 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. 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.

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises⁵

3. 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.
4. 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
5. 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]
6. European Medicines Agency (EMA). Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000.
7. 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]
8. 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
9. 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.
10. National Health Service (NHS) – Greater Manchester Medicines Management Group. New Drug Evaluation: Aliskiren, No.16, February 2008.
11. Novartis Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC) Rasilez[®], Stand: Juni 2009.
12. 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.

⁵ Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur.

13. 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
14. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective rennin inhibitor, provides anti-hypertensive efficacy alone and in combination with Valsartan. *American Journal of Hypertension* 2007; 20: 11-20
15. Scottish Medicines Consortium (SMC). Assessment of Aliskiren, 150 mg and 300 mg film-coated tablets (Rasilez®), No. (462/08), December 05, 2008.
16. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119:417-425
17. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119:530-537.)
18. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368:1449-1456.
19. 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.
20. 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.
21. 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. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308:698-705.
22. 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.
23. 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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden 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
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

Organisation	Straße	Ort
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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 89 (S. 2 162) vom 23.06.2009).

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Regina Skavron
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938827

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
regina.skavron@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
rs/pn

Datum:
18.06.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)
hier: Therapiehinweis gemäß Abschnitt H, § 17 AM-RL zu „Aliskiren“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu einem Therapiehinweis gemäß Abschnitt H, § 17, Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Aliskiren“

einzuweisen.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

21. Juli 2009

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form
(per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in
den tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss
der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffent-
lichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. **Petra Nies**
 stv. Abteilungsleiterin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

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 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 beschlossen, die Anlage IV der 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), zuletzt geändert am [] (BAnz S. [] []), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach §17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Aliskiren (z. B. Rasilez®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. [], Nr. [] vom [], S. []

⇒ 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 €
Torsemid	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: 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}
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.

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)¹ 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.

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).

¹ Die EMEA 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).

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). 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). 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. 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.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

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 Unternehmen, 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)	Udierstraße 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 (l1)
=> s hypertension (l2)
=> s l1 and l2 (l3)
=> s l3 and (trial or study) (l4)
=> s l4 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

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

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 €
Torsemid	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 EMEA 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. Biochem 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#applist [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.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Eingegangene Stellungnahmen:	Datum des Posteingangs
Baumgart, Professor	20.07.2009
Galle, Professor	16.07.2009
Jordan, Professor	20.07.2009
Kirch, Professor , Schindler, PD Dr., TUD	16.07.2009
Kisters, Professor	15.07.2009
Luft, Professor	14.07.2009
Middeke, Professor	17.07.2009
Novartis Pharma GmbH	20.07.2009
Schmieder, Professor	09.07.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu Anlage IV der AM-RL: Therapiehinweis zu Aliskiren vom 28.05.2009

3.1.1 Würdigung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

3.1.1.1 Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva

(1) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 2 und 5):

S. 2: „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.“

S. 5: „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, Beta-blockern oder Hydrochlorothiazid (HCTZ) vergleichbar ist.“

Neben den im Therapiehinweis genannten Studien sollten noch weitere Studienergebnisse oder –aspekte sowie Studien berücksichtigt werden: Bezüglich des stärkeren blutdrucksenkenden Effekts von Aliskiren im Vergleich zu Ramipril werden die 12-Wochen Daten der von Andersen et al. (2008) publizierte Studie sowie die Publikationen von Uresin et al (2007) angeführt; für den Vergleich von Aliskiren mit HCTZ wird auf die von Schmieder et al. (2009) publizierte Studie verwiesen.

Stellungnahme

Andersen et al. (Zitat 1: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.)

Primäres Zielkriterium dieser 26-Wochen-Studie war die Veränderung der mittleren diastolischen Blutdruckwerte (msDBP) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn bei mit Aliskiren plus HCTZ behandelten Patienten gegenüber Patienten, die mit Ramipril plus HCTZ behandelt wurden. Als sekundäres Zielkriterium wurde u.a. der Vergleich des blutdrucksenkenden Effektes von Aliskiren gegenüber Ramipril in der Monotherapie (ohne HCTZ) nach 12 Wochen definiert: Nach 12 Wochen lag der Gruppenunterschied zwischen Aliskiren und Ramipril bezüglich des mittleren systolischen Blutdruckes (msSBP) bei -2,7 mmHg ($p=0,0027$) sowie bezüglich des msDBP bei -1,6 mmHg ($p=0,0056$). Daraus kann nicht auf eine klinisch relevante Überlegenheit der Blutdrucksenkung mit Aliskiren gegenüber Ramipril geschlossen werden.

Uresin et al. 2007 (Zitat 2: Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8:190-198.)

Zu dieser Studie mit 8 Wochen Gesamtbehandlungsdauer führt der Hersteller den im Therapiehinweis ebenfalls aufgeführten (siehe Tabelle 2) statistisch signifikanten Gruppenunterschied von -2,7 mmHg (msSBP) zwischen mit Aliskiren behandelten Diabetespatienten im Vergleich zu Patienten unter Ramipril zugunsten der Aliskiren-Gruppe. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums, der mittleren diastolischen Blutdrucksenkung, wurde in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Daher stellt auch die EMA in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) fest, dass kein Unterschied zwischen dem blutdrucksenkenden Effekt von Aliskiren im Vergleich zu Ramipril bei Diabetespatienten mit milder bis moderater Hypertonie beobachtet wurde.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 3: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Die vom Hersteller zu dieser Studie genannten 12-Wochen-Ergebnisse sind im Therapiehinweis in Tabelle 2 bereits aufgenommen: Der Gruppenunterschied beträgt für den msDBP -2,0 mmHg ($p<0,001$) bzw. für den msSBP -2,8 mmHg ($p<0,001$) zugunsten von Aliskiren (300 mg) im Vergleich zur Therapie mit 25 mg

HCTZ (EPAR). Die EMEA bewertet diese Blutdrucksenkung von Aliskiren als nur geringfügig stärker.

Beurteilung: Die vom Hersteller genannten Studienergebnisse sind im Therapiehinweis bereits berücksichtigt worden. Die Bewertung, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie u.a. mit demjenigen von ACE-Hemmern und HCTZ vergleichbar ist, wird dadurch nicht widerlegt.

Beschluss

Keine Änderung des Textes im Therapiehinweis.

Nennung der Publikation von Schmieder et al. 2009 in Tabelle 2 (statt: Study 2323 gemäß EPAR) sowie Hinweis auf 26-Wochen doppelblinde Gesamtbehandlungsdauer.

(2) Einwand

Zum Therapiehinweis Seite 2:

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

In den im Therapiehinweis angeführten Studien (Uresin et al. 2007, Oparil et al. 2007; Jordan et al. 2007) war die Kombinationstherapie mit Aliskiren immer der höchstdosierten Monotherapie mit einem Vergleichsantihypertensivum bei der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung signifikant überlegen. Weitere nicht zitierte, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien bestätigen diese Beobachtung (Villamil et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Andersen et al. 2008, Drummond et al. 2007, Nickening et al. 2008, Blumenstein et al. 2009).

Stellungnahme

Uresin et al. 2007 (Zitat 2: s.o.)

Bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von Studien zu Aliskiren, die gewährleisten sollen, dass verlässliche Aussagen aus den Studien gezogen werden, wurde folgendes festgelegt: Falls die Interventionsgruppe eine Kombinationstherapie erhält, muss in der Kontrollgruppe ebenfalls eine vergleichbare Kombinationstherapie verwendet werden. Somit floss ein Ver-

gleich der Kombinationstherapie Aliskiren 300 mg plus Ramipril 10 mg versus Monotherapie mit Ramipril 10 mg, wie er in dieser Studie in einem dritten Behandlungsarm vorgenommen wurde, nicht primär in die Bewertung ein. Darüber hinaus ist der Vergleich zwischen einer Zweifach-Kombinationstherapie mit den jeweiligen Höchstdosen beider Wirkstoffe und einer Monotherapie für die verlässliche, vergleichende Bewertung des blutdrucksenkenden Effektes nicht geeignet. Selbst bei einem solchen Vergleich war die Kombinationstherapie mit Aliskiren der Monotherapie mit Ramipril bezüglich des primären Zielkriteriums Veränderung des mittleren diastolischen Blutdruckwertes nach 8 Wochen gegenüber Studienbeginn nicht klinisch relevant überlegen (Gruppenunterschied -2,1 mmHg; $p < 0,01$).

Oparil et al. 2007 (Zitat 4: 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.)

Auch dieser Vergleich der Kombinationstherapie aus Aliskiren plus Valsartan mit der Valsartan-Monotherapie wurde nicht primär in die Bewertung einbezogen, da ein solcher Vergleich aufgrund der definierten Studienein- und -ausschlusskriterien, die eine valide Aussage aus den Studien gewährleisten sollen, ausgeschlossen wurde (s.o.). Hierbei handelt es sich außerdem ebenfalls um einen Vergleich zwischen einer Zweifach-Kombinationstherapie mit den jeweiligen Höchstdosen beider Wirkstoffe und einer Monotherapie, der für die vergleichende Bewertung des blutdrucksenkenden Effektes nicht geeignet ist.

Jordan et al. 2007 (Zitat 5: 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.)

Auch der mit dieser Studie angeführte Vergleich (Aliskiren 300 mg plus HCTZ 25 mg) versus HCTZ 25 mg alleine lässt aus den oben genannten Gründen keine valide Bewertung des Unterschiedes des blutdrucksenkenden Effektes zu.

Villamil et al. 2007 (Zitat 6: Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Huang H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. Journal of Hypertension 2007; 25:217-226.)

Diese Studie wurde entsprechend der definierten Kriterien zum Studienein- und ausschluss nicht in die Bewertung einbezogen, da sie für einen Vergleich von Aliskiren in verschiedenen Dosierungen mit Placebo bzw. von Aliskiren in Kombination mit HCTZ gegenüber Placebo angelegt war. Ein direkter Vergleich zwischen Aliskiren und HCTZ war kein definiertes Zielkriterium der Studie. Darüber hinaus war die Studie nicht darauf ausgelegt, den Effekt einer Dosisanpassung der Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie zu untersuchen.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 3: s.o.)

Entgegen der Annahme des Herstellers sind auch die 26-Wochen-Ergebnisse dieser Studie im Therapiehinweis in Tabelle 3 bereits aufgenommen: Für den Vergleich der Therapie von Aliskiren 300 mg plus Amlodipin 5 bzw. 10 mg versus HCTZ 25 mg plus Amlodipin 5 bzw. 10 mg wurde in dieser Studie für den msDBP (primäres Zielkriterium) ein Gruppenunterschied von -1,2 mmHg ($p < 0,01$) bzw. für den msSBP ein Gruppenunterschied von -1,7 mmHg ($p < 0,05$) zugunsten von Aliskiren beobachtet. Die EMA bewertet diese Blutdrucksenkung der Kombination aus Aliskiren plus Amlodipin gegenüber HCTZ plus Amlodipin als nur geringfügig stärker und folgert daraus, dass in Kombination mit Amlodipin der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren nicht schwächer als derjenige von HCTZ ist.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse nach 52-Wochen Behandlungsdauer im Rahmen einer einfach verblindeten Extensionsphase dieser Studie, dass der beobachtete Unterschied nicht aufrecht erhalten werden konnte. Nach 52 Wochen wurde vielmehr ein noch weniger ausgeprägter Gruppenunterschied bezüglich der Veränderung des msDBP (-1,0 mmHg) sowie des msSBP (-0,9 mmHg) beobachtet. Es wurde damit für die mittlere systolische Blutdruckveränderung keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber HCTZ plus Amlodipin mehr beobachtet.

Andersen et al. 2008 (Zitat 1: s.o.)

Die Daten dieser Studie sind ebenfalls im Therapiehinweis berücksichtigt (siehe Tabelle 3). Primäres Zielkriterium dieser 26-Wochen-Studie war die Veränderung der mittleren diastolischen Blutdruckwerte (msDBP) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn bei mit Aliskiren plus HCTZ behandelten Patienten gegenüber Patienten, die mit Ramipril plus HCTZ behandelt wurden: Der beobachtete Gruppenunterschied lag bei -1,2 mmHg (msDBP) bzw. -2,6 (msSBP). Die

EMA bewertet diesen geringfügig stärkeren blutdrucksenkenden Effekt durch die Aliskiren-Kombinationstherapie als nicht schwächer gegenüber demjenigen einer Ramipril-Kombinationstherapie.

Drummond et al. 2007 (Zitat 7: Drummond W, Munger MA, Essop MR, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. The Journal of clinical hypertension 2007; 9:742-750.)

Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 8 Wochen wurden nicht in die Bewertung einbezogen, da damit keine verlässlichen Aussagen über die Aufrechterhaltung des blutdrucksenkenden Effektes gemacht werden können. 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).

Nickening et al. 2008 (Zitat 8: Nickening G, Simanenkova V, Lembo, G, Rodriguez P, Salko T, Ritter S, Zhang J. Efficacy of aliskiren/hydrochlorothiazide single-pill combinations in aliskiren non-responders. Blood Pressure 2008; 17 (Suppl 2):31-40.)

Die fixe Kombination der Wirkstoffe Aliskiren und HCTZ ist nicht Gegenstand des Therapiehinweises. Darüber hinaus entspricht der Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe (Kombinationstherapie vs. Monotherapie) nicht den definierten Einschlusskriterien, die gewährleisten sollen, dass valide Aussagen aus den Studienergebnissen getroffen werden können.

Blumenstein et al. 2009 (Zitat 9: Blumenstein M, Romaszko J, Calderón A, Andersen K, Ibram G, Liu Z, Zhand J. Antihypertensive efficacy and tolerability of aliskiren/hydrochlorothiazide (HCT) single-pill combinations in patients who are non-responsive to HCT 25 mg alone. Current Medical Research and Opinion 2009; 25:903-910.)

Die fixe Kombination der Wirkstoffe Aliskiren und HCTZ ist nicht Gegenstand des Therapiehinweises. Darüber hinaus entspricht der Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe (Kombinationstherapie vs. Monotherapie) nicht den definier-

ten Einschlusskriterien, die gewährleisten sollen, dass valide Aussagen aus den Studienergebnissen getroffen werden können.

Im Ergebnis hat der Hersteller keine neueren Studiendaten oder bislang nicht berücksichtigte Argumente eingebracht, die eine Änderung der bisherigen Bewertung des blutdrucksenkenden Effektes einer Kombinationstherapie mit Aliskiren erfordern würden.

Beschluss

Nachfolgende Wortergänzung im Text auf Seite 6 oben:

*„In zwei etwas länger-fristigeren Studien (26-wöchige **doppelblinde** Behandlungsdauer) wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als in den Kontrollgruppen beobachtet.“*

Nennung der Publikation von Schmieder et al. 2009 in Tabelle 3 (statt: Study 2323 gemäß EPAR) sowie Hinweis, dass Werte nach 26-Wochen doppelblinder Gesamtbehandlungsdauer dargestellt sind.

Literaturverzeichnis: Ergänzung um die Publikation von Schmieder et al. 2009.

(3) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 6):

„Die klinische Relevanz des Unterschieds ist unklar.“

Die in den beiden längerfristig angelegten Studien (Andersen et al. 2008, Schmieder et al. 2009) beobachtete, statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung in der Kombinationstherapie mit Aliskiren im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Ramipril bzw. HCTZ ist klinisch relevant. Ein Blutdruckunterschied von 3 mmHg in den Behandlungsgruppen ist klinisch relevant. Es wird der nachfolgende Formulierungsvorschlag für den Therapiehinweis unterbreitet:

„Die klinische Relevanz eines signifikanten 3 mmHg Blutdruckunterschiedes konnte unter anderem in der Meta-Analyse von Lewington et al. (2002, mit einer Million Patienten) belegt werden. Bereits eine 2 mmHg Blutdrucksenkung führte in dieser Studie zu einer 7%-igen Reduktion des Risikos einer koronaren Herzerkrankung sowie zu einer 10%-igen Reduktion der Schlaganfallmortalität.“

Neben der Meta-Analyse von Lewington et al. (2002) liegt eine aktuelle von Law et al. (2009) publizierte Meta-Analyse vor, in der die Bedeutung einer effektiven Blutdrucksenkung zur Kardioprotektion sowie zur Vermeidung von Schlaganfällen bei allen Hypertoniepatienten unabhängig vom Grad der Hypertonie bestätigt wird.

Stellungnahme

Lewington et al. (Zitat 10: Lewington et al. for the prospectives studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 62 prospective studies. The Lancet 2002; 360:1903-1913.)

Es handelt sich um eine Meta-Analyse von 61 prospektiven Beobachtungsstudien zur vaskulären Mortalität, in der ein starker Zusammenhang zwischen Blutdruckwerten und vaskulären Mortalitätsraten beschrieben wird. Im Rahmen eines prädiktiven Modells diskutieren die Autoren den Vorteil einer langfristigen Blutdrucksenkung um 2 mmHg systolisch (gegenüber einem geschätzten üblicherweise vorliegenden mittleren systolischen Blutdruck) im mittleren Alter, der extrapoliert mit einer um 10 % gesenkten Schlaganfallmortalität bzw. um 7 % reduzierten kardiovaskulären Mortalität verbunden wäre.

Beurteilung: Assoziationen bzw. regressionsanalytische Modelle können den kausalen Nachweis, dass ein minimaler Unterschied hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effektes sich auf eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität auswirkt, durch eine randomisierte kontrollierte Studie nicht ersetzen. Der Therapiehinweis stellt darüber hinaus den Nutzen einer adäquaten Blutdruckeinstellung im Hinblick auf die cerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht in Frage.

Law et al. 2009 (Zitat 11: Law MR, Morris JK, Wald MJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338:1-19.)

Es handelt sich um eine Meta-Analyse von randomisierten Studien zu blutdrucksenkenden Wirkstoffen, in denen kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle erfasst wurden. Ziel war, zu untersuchen, ob quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Klassen von Antihypertonika bezüglich der Vermeidung von cerebro- und kardiovaskulärer Morbidität zu beobachten waren. Als

Ergebnis wird auf die bedeutende Rolle der Blutdrucksenkung für die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse ab einem bestimmten Alter unabhängig von der Höhe des Ausgangsblutdrucks und dem Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung hingewiesen. Dabei werden Thiazide, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumkanalblocker, von einem Zusatznutzen von Betablockern nach Myokardinfarkt sowie Kalziumkanalblockern bei der Vermeidung von Schlaganfällen abgesehen, als ähnlich effektiv hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfällen bewertet.

Beurteilung: Aliskiren war nicht Bestandteil dieser Untersuchung und der Therapiehinweis widerlegt auch nicht die Bedeutung einer effektiven Blutdrucksenkung.

Beschluss

Keine Änderung des Textes im Therapiehinweis

(4) Einwand

Eine Post-hoc-Analyse im Rahmen der von Schmieder et al. (2009) publizierten Studie nach 52 Wochen ergab, dass das Aliskiren-Regime gerade bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) und alten Patienten (≥ 75 Jahre) gegenüber Patienten < 65 Jahre eine signifikant bessere Wirkung hinsichtlich der mittleren systolischen Blutdruckwerte zeigte. Dies ist im Zusammenhang mit einer gerade im Alter auftretenden isolierten systolischen Hypertonie als sehr positiv zu bewerten.

Stellungnahme

Schmieder et al. 2009 (Zitat 3: s.o.)

Es handelt sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse.

Beurteilung: Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse ist nicht geeignet, um einen altersabhängigen Unterschied bzw. Zusatznutzen hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Aliskiren bei der isolierten systolischen Hypertonie verlässlich zu belegen.

Beschluss

Keine Änderung des Textes im Therapiehinweis

3.1.1.2 Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit

(5) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3):

„Daten aus längerfristig angelegten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen nur in begrenztem Umfang vor.“

„Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.“

Zum Therapiehinweis (Seite 5):

„Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien mit 8 Wochen lediglich eine kurzfristige Behandlungsdauer.“

Da bereits 20 Monate nach Markteinführung eine erhebliche Anzahl an klinischen Studien bezüglich Effektivität und Sicherheit mit einer Laufzeit > 6 Monate vorliegt wird gebeten, die Studien von Andersen et al. (2008) Schmieder et al. (2009), Solomon et al. (2009), Parving et al. (2008) sowie Chrysant et al. (2008), Littlejohn et al. (2009) und Kushiro et al. (2009) im Therapiehinweis entsprechend zu würdigen und insbesondere den oben genannten Satz auf Seite 5 des Therapiehinweises zu streichen.

Stellungnahme

Andersen et al. 2008 (Zitat 1: s.o.)

Beurteilung: Die 6-Monatsdaten der Studie wurden berücksichtigt (siehe Tabelle 3 des Therapiehinweises).

Schmieder et al. 2009 (Zitat 3: s.o.)

Beurteilung: Die 6-Monatsdaten der Studie wurden berücksichtigt (siehe Tabelle 3 des Therapiehinweises). Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse nach 52-Wochen Behandlungsdauer im Rahmen einer einfach verblindeten Extensionsphase dieser Studie, dass der beobachtete Unterschied nicht aufrecht erhalten werden konnte. Nach 52 Wochen wurde vielmehr ein noch weniger ausgeprägter Gruppenunterschied bezüglich der Veränderung des msDBP (-1,0 mmHg) sowie des msSBP (-0,9 mmHg) beobachtet. Es wurde damit für die mittlere systolische

Blutdruckveränderung keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber HCTZ plus Amlodipin mehr beobachtet.

Solomon et al. 2009 (Zitat 12: Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119:530-537.)

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie mit 36-Wochen Behandlungsdauer bei übergewichtigen Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie. Ziel der Studie war, die Veränderung des linksventrikulären Massenindex als Parameter für die Organschädigung unter Kombinationstherapie von Aliskiren mit Losartan gegenüber Losartan alleine sowie als sekundäres Zielkriterium auch unter Aliskiren-Monotherapie im Vergleich zu Losartan-Monotherapie zu untersuchen. Weiterhin wurde in der Studie die Veränderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte beobachtet. Bezüglich des Zielparameters Veränderung des linksventrikulären Massenindex wurde nach 36 Wochen Behandlungsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen beobachtet. Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse zeigte, dass zwischen Aliskiren- und Losartan-Monotherapie diesbezüglich kein Unterschied bestand. Die Ergebnisse zum blutdrucksenkenden Effekt zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, d.h. auch nicht hinsichtlich des Vergleichs von Aliskiren plus Losartan gegenüber Losartan alleine.

Beurteilung: Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effektes einer Aliskiren-Monotherapie (150/300 mg) gegenüber einer Losartan-Monotherapie (50/100 mg) am Ende des Behandlungszeitraums wurde nicht beobachtet. Die Ergebnisse sind aufgrund des erheblichen Anteils an Patienten (zwischen 66,2 und 60,9% der Patienten) mit weiteren antihypertensiven Ko-Medikationen (nach Bedarf) nur eingeschränkt beurteilbar. Die numerische Reduktion des linksventrikulären Massenindex ist lediglich als ein Surrogat-Parameter zu werten. Darüber hinaus war Aliskiren Losartan nicht überlegen.

Parving et al. 2008 (Zitat 13: Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine 2008; 358:2433-46.)

Beurteilung: Die Studie wurde nach Detailbewertung ausgeschlossen, da zum einen das primäre Zielkriterium nicht den definierten Studieneinschlusskriterien, die gewährleisten sollen, verlässliche Aussagen aus den Studien zu treffen, entsprach. Zum anderen war zwar die Veränderung der Blutdruckwerte als sekundäres Outcome definiert, allerdings wurde in der Studie der Einfluss von Aliskiren auf im Mittel bereits eingestellte Hypertoniepatienten (Zielwerte <130/80 mmHg), die weiterhin an einem Typ-2 Diabetes mit Nephropathie erkrankt waren, gegenüber Placebo untersucht: Blutdruckwerte der Patienten bei Studienbeginn: 135/78 mmHg (Aliskiren-Gruppe) bzw. 134/77 mmHg (Placebo-Gruppe). Die Patienten wurden in einer 3 monatigen open-label Phase auf 100 mg Losartan plus additive antihypertensive Therapie eingestellt. Auch nach der Randomisierung waren weitere Anpassungen der Dosierung der antihypertensiven Ko-Medikation erlaubt, um die Zielwerte zu erreichen.

Chrysant et al. 2008 (Zitat 14: Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Hsu H, Zhang J. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. Current medical research and opinion 2008; 24:1039-1047.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Interimsanalyse einer offenen, nicht-kontrollierten Studie, die v.a. aufgrund dieses Studiendesigns, insbesondere der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit einer aktiven Kontrollgruppe, zur vergleichenden Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Aliskiren plus Valsartan gegenüber etablierten Antihypertensiva keine validen Aussagen ermöglicht.

Littlejohn et al. 2009 (Zitat 15: Littlejohn TW, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Current medical research and opinion 2009; 25:951-959.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie mit 52 Wochen Behandlungsdauer. In der Studie wurde Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie Aliskiren plus Amlodipin (mit oder ohne zusätzlich HCTZ) untersucht. Aufgrund des Studiendesigns, insbesondere der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit einer aktiven Kontrollgruppe, lässt die Studie zur vergleichenden Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Aliskiren plus Amlodipin gegenüber etablierten Antihypertensiva keine valide Aussage zu.

Kushiro et al. 2009 (Zitat 29: Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Long-term safety, tolerability and antihypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct rennin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. Hypertension research 2009; 32:169-175.)

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisierte klinische Studie ohne aktive Kontrollgruppe mit einem anderen Antihypertensivum und einer Beobachtungsdauer von 52 Wochen zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Aliskiren-Therapie. Es bestand die Möglichkeit zusätzliche Antihypertensiva in Form von Diuretika oder Calciumantagonisten zu geben. Bei drei von sechs aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht auszuschließen. Bei den Ereignissen handelte es sich um das Auftreten eines Hirnstamminfarktes, malignen Neoplasmas und akuten Myokardinfarkts.

Beurteilung: Die Studie ist für eine verlässliche Aussage zur vergleichenden Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Aliskiren gegenüber etablierten Antihypertensiva nicht geeignet.

Beschluss

Keine Änderung der Feststellungen auf Seite 3 bezüglich des Vorliegens von Langzeitdaten mit klinischen Endpunkten.

Änderung der Sätze auf Seite 3 und 5 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„mit 8 Wochen“~~ in „kurz- bis mittelfristig“..

Ergänzung des Satzes auf Seite 5 des Therapiehinweises wie folgt:

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr liegen noch nicht vor.

Ergänzung des Literaturverzeichnisses um die Publikation von Solomon et al. 2009.

3.1.1.3 Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle

(6) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3):

„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da die Einnahme gemäß Zulassung immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll.“

Es wird um Streichung der oben genannten Aussage gebeten und um die Berücksichtigung der Bedeutung von Aliskiren bei einer mangelnden Einnahmetreue. Eine von Vrijens et al. (2008) publizierte Studie zeigt, dass die beste Compliance bei Hypertoniepatienten durch die morgendliche Einnahme erzielt wird. Aliskiren besitzt aufgrund einer Plasmahalbwertszeit von ca. 40 Stunden und einer besonders hohen Trough-to-Peak Ratio von 98% bei einmal täglicher Gabe eine zuverlässige uniforme 24-Stunden Blutdrucksenkung. Eine gleich bleibende Blutdrucksenkung über 24-Stunden ist mit einem verbesserten Outcome assoziiert, wie die Daten der von Kario et al. (2009) publizierten Studie zeigen. Weiterhin wird in einer Studie, in der eine mangelnde Einnahmetreue durch Auslassen einer Dosis simuliert wurde, auch nach 48 Stunden eine anhaltende Blutdrucksenkung mit Aliskiren gezeigt, die dem Erhalt der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung Irbesartan und Ramipril signifikant überlegen war (Palatini et al. 2009). Aliskiren verzeiht eine mangelnde Einnahmetreue besser als Ramipril und Irbesartan. Dadurch können auch durch Dosisauslassungen verursachte kardiovaskuläre Risiken kompensiert (Clement et al. 2003, Elliot 2001) und Kosten reduziert werden.

Damit erweist sich gerade Aliskiren als Antihypertensivum, das den Realitäten der Blutdrucktherapie besonders gerecht wird.

Stellungnahme

Vrijens et al. 2008 (Zitat 16: Vrijens B, Vincze G, Paulus K, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically complied dosing histories. BMJ 2008; 336:1114-1117.)

In einer retrospektiven Datenbankanalyse wurde die Therapieadhärenz von antihypertensiv behandelten Patienten untersucht. Diese Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass die mangelnde Persistenz das Hauptproblem darstellt: die Hälfte der Patienten beendete die Behandlung innerhalb eines Jahres; 48 % der

Patienten hatten pro Jahr mindestens eine Therapiepause von 3 Tagen oder mehr und knapp 95 % ließen mindestens eine Einzeldosis pro Jahr aus. Die morgendliche Einnahme war mit einer höheren Einnahmewahrscheinlichkeit verbunden als die abendliche Einnahme (Odds Ratio: 1,38; 95-%-KI: 1,36 bis 1,41).

Beurteilung: Die Studie lässt keinen Rückschluss auf eine höhere Einnahmetreue von mit Aliskiren behandelten Patienten zu.

Kario et al. 2009 (Zitat 30: Kario K, Lowy A, Munk VC, Annemanns L. 24-hour blood pressure control – a predictor for clinical outcomes. Current hypertension review 2009; 5:102-122.)

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zum prädiktiven Wert der Blutdrucksenkung über 24-Stunden auf klinische Outcomes wie z. B. kardiovaskuläre Ereignisse und Zielorganschäden. Die Autoren beschreiben, dass eine antihypertensive Therapie, die über 24-Stunden wirkt wahrscheinlich zu verbesserten klinischen Ergebnissen führt. Es gebe jedoch einen Mangel an eindeutigen Daten zur Wirksamkeit von verschiedenen Klassen von Antihypertensiva bezüglich der Formen der 24-Stunden-Blutdruckkontrolle. Sie schlagen auch die Verwendung von mathematischen Modellen zur Untersuchung dieses Zusammenhangs vor.

Beurteilung: Die Studie erlaubt keine Aussage bezüglich der Wirkung von Aliskiren auf klinische Endpunkte.

Palatini et al. (Zitat 17: Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. Journal of Human Hypertension 2009; Epub ahead of print; 10.1038:1-11.)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie zur Beurteilung des blutdrucksenkenden Effektes von Aliskiren nach Auslassen einer Behandlungsdosis im Vergleich zu Sartan oder ACE-Hemmer. Die Patienten erhielten entweder Ramipril, Irbesartan oder Aliskiren als antihypertensive Therapie. Das Auslassen einer Dosis wurde durch Placebogabe simuliert. Der blutdrucksenkende Effekt (mittlerer 24-h Blutdruck systolisch / diastolisch) wurde um 1,0/0,7 mmHg im Zeitintervall von 24 – 48 Stunden nach Aliskiren-Gabe im Vergleich zum Zeitintervall 0 – 24 Stunden reduziert. In der Irbesartan-Gruppe lagen diese Vergleichswerte 3,6/2,2 mmHg und in der Ramipril-Gruppe bei

4,0/2,6 mm Hg. Die Ergebnisse waren mit $p < 0,01$ bzw. $p < 0,0001$ statistisch signifikant.

Beurteilung: Es wurde nach Auslassen einer Dosis ein statistisch signifikant länger anhaltender blutdrucksenkender Effekt von Aliskiren beobachtet.

Clement et al. 2003 (Zitat 34: Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. The New England journal of medicine 2003; 348:2407-2415.)

Diese Studie untersuchte die 24-Stunden-Blutdruckmessung als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Nach Adjustierung für klassische Risikofaktoren einschließlich der Blutdruckmessungen beim Arzt gab die 24-Stunden-Blutdruckmessung zusätzliche prognostische Informationen über das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen.

Beurteilung: Die Bewertung der 24-Stunden-Blutdruckmessung als prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse adressiert nicht die Frage der Therapietreue von Patienten, die mit Aliskiren behandelt werden.

Elliot et al. 2001 (Zitat 35: Elliott WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. AJH 2001; 14:291S-295S.)

Beurteilung: Es handelt sich um ein Review zum erhöhten Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse zwischen 6 und 12 Uhr vormittags. Die Publikation adressiert nicht die Frage der Therapietreue von Patienten, die mit Aliskiren behandelt werden.

Beschluss

Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung ~~immer~~ **mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~sein~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“

3.1.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit

(7) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3)

„Kombinationen von Aliskiren mit anderen Renin-Angiotensin-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. [...] Es sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) angewendet werden.“

In der Fachinformation Rasilez (Aliskiren) wird analog den ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten das Hyperkaliämie-Risiko berücksichtigt und bedarf deshalb keiner gesonderten Erwähnung im Therapiehinweis. Im Rahmen der Diskussion der Vorsichtsmaßnahmen bei schwerer Herzinsuffizienz wäre eine Erwähnung der laufenden Outcomestudien ATMOSPHERE (chronische Herzinsuffizienz) und ASTRONAUT (akute Herzinsuffizienz) wünschenswert.

Stellungnahme:

Novartis Pharma 2009 (**Zitat: 27:** Novartis Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC) Rasilez[®], Stand: Juni 2009.)

Ein Hinweis auf ein besonderes Hyperkaliämie-Risiko insbesondere bei Kombinationstherapie von Aliskiren mit einem anderen Renin-Angiotensin-System-Hemmer bei Diabetespatienten, wie er auch in der Fachinformation zu finden ist, ist aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit zwingend erforderlich. Dies gilt unabhängig davon, dass dies in der Fachinformation bereits erwähnt ist und auch unabhängig davon, ob ACE-Hemmer oder Sartane dieses Risiko ebenfalls bergen.

Die Notwendigkeit der Erwähnung laufender Studien im Therapiehinweis im Rahmen eines Hinweises auf Risiken bei der Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz besteht nicht, da sich daraus derzeit noch kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn ableiten lässt.

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis. Aktualisierung der Quellenangabe zur Fachinformation im Literaturverzeichnis.

(8) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 7)

„Diarrhoe 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 in den klinischen Studien berichteten Diarrhöen waren mild bis moderat, von kurzer Dauer sowie selbst limitierend und bedurften keines Absetzens des Medikamentes. Weiterhin liegt die Häufigkeit von Diarrhöen in der Bevölkerung bei 3,4 % - 7,6 % (Scallan et al. 2005). Der Langzeitgebrauch von Aliskiren (Mono- oder Kombinationstherapie) steht nicht in Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit oder Schwere von Diarrhöen. Es wird um ergänzende Darstellung dieses Sachverhaltes gebeten.

Stellungnahme

Im Therapiehinweis wird an dieser Stelle der öffentliche Bewertungsbericht (EPAR) der EMEA zitiert und dargelegt, dass Aliskiren in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen wird, Diarrhoe das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis war und bei Patienten unter Aliskiren-Therapie doppelt so häufig auftrat wie unter Behandlung mit Placebo (2,4 versus 1,2 % der Patienten).

Beurteilung: Die Aussage des Herstellers (ohne Quellenangabe), „Die berichteten Diarrhöen waren mild bis moderat, von kurzer Dauer sowie selbst limitierend und bedurften keines Absetzens des Medikamentes.“, wird im EPAR nicht getroffen.

Scallan et al. 2005 (Zitat 18: Scallan E, Majowicz SE, Hall G, Banerjee A, Bowman CL, Daly L, Jones T, Kirk MD, Fitzgerald M, Angulo AJ. Prevalence of diarrhoea in the community in Australia, Canada, Ireland, and the United States. International Journal of Epidemiology 2005; 34:454-460.)

In der Untersuchung wurde über Telefonsurveys die Prävalenz von Diarrhoe in Australien, Canada, Irland und den USA erhoben. Wenigstens eine Episode von Diarrhoe im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Interview wurde von 3,4 % der Befragten in Irland und 7,6 % der Befragten in den USA angegeben.

Beurteilung: Relevant ist in klinischen Studien der direkte Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe in der Studienpopulation. Ein Vergleich mit einer epidemiologischen Querschnittsuntersuchung ist an dieser Stelle nicht zielführend.

Auch der EPAR differenziert nicht nach Schweregrad und Dauer der Diarrhoe.

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis.

(9) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 7)

„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.“

Die Darstellung im Therapiehinweis könnte den Verdacht nahe legen, dass es entsprechende erste Hinweise beim Menschen auf die Entstehung von kanzerösen und präkanzerösen Veränderungen des Kolons gibt. Dies könnte zu Fehlinterpretation führen. Daher wird im Sinne eines angemessenen Kontextes gegeben, die umfassendere Darstellung des EPAR (*“A rapid and reversible local toxicity of ALI in the lower intestinal mucosa is a species specific finding in rodents and did not occur in humans, as shown by colonoscopy after 8 wk treatment with ALI.”*) zu übernehmen.

Stellungnahme

EMA 2007: (Zitat 28: European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Rasilez® (Aliskiren): Scientific Discussion 2007.)

Epitheliale Schleimhauthyperplasien mit und ohne Erosionen und Ulzerationen wurden dosisabhängig in Untersuchungen an Ratten und Mäusen beobachtet. Ein statistisch signifikantes Ansteigen der Tumorzinzidenz wurde unter der Aliskirengabe nicht beobachtet. Es traten jedoch bei der Untersuchung an Ratten ein Kolonkarzinom und ein Adenokarzinom des Zökums auf, beide werden anhand historischer Kontrollen als seltene Tumoren bei dieser Tierart eingestuft. (s.a. FDA, Tekturina Produktinformation: <http://www.drugs.com/pro/tekturina.html>).

Beurteilung: Der Einwand ist nachvollziehbar. Eine Ergänzung zu diesem Hintergrund ist sinnvoll.

Beschluss

Änderung des Satzes auf Seite 7 wie folgt:

„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.“

(10) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3)

„Anders als für andere Antihypertensiva ist die 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-Programmes zur Auflage gemacht.“

Im Rahmen der ALTITUDE-Studie werden speziell definierte, identifizierte und potentielle Risiken des für die zentrale Zulassung erforderlichen Risiko-Management-Plans kontinuierlich durch Novartis Medical Safety Experts evaluiert und durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee abgeklärt. Die oben angeführten Aussagen aus dem Therapiehinweis geben nicht die Gegebenheiten wieder und könnten implizieren, dass die EMEA das große Morbiditäts- und Mortalitäts-Studienprogramm als Auflage zur Abklärung der „Verhinderung von Schäden an Zielorganen“ gemacht hat. Es wird um eine Korrektur der Darstellung gebeten.

Stellungnahme

Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für einen Risiko-Management-Plan eingereicht. Im EPAR findet sich in der zusammenfassenden

Darstellung des Risiko-Management-Plans unter dem Abschnitt „important missing information“ u.a. der Hinweis auf ein klinisches, kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsprogramm, das vom Hersteller vorgeschlagen wurde.

Der Einwand ist berechtigt.

Beschluss

Es wird folgende Änderung vorgenommen:

„Anders als für andere Antihypertensiva ist die 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-Programmes zur Auflage gemacht.~~ Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für einen Risiko-Management-Plan eingereicht.“

(11) Einwand

Aliskiren ist eine Substanz mit sehr gutem Verträglichkeitsprofil (Weir et al. 2007). Unter der Kombinationstherapie mit Ramipril und Aliskiren wurde eine entscheidende Reduktion der Husten-Inzidenz (1,8 %) im Vergleich zur Ramipril-Monotherapie (4,7 %) beobachtet (Uresin et al. 2007). Bei der Behandlung mit Aliskiren treten selten Angioödeme auf (Fachinformation Rasilez[®], Stand Juni 2009). Eine aktuelle Übersichtsarbeit analysiert, dass unter ACE-Hemmern und Sartanen Husten und Angioödeme sehr häufig bis häufig auftreten, wohingegen diese Nebenwirkungen unter Aliskiren als selten einzuschätzen sind (Abassi et al. 2009). Damit soll der Hinweis auf die zusätzlichen positiven Sicherheitsaspekte - Reduktion der Husteninzidenz, seltenes Auftreten von Angioödemem sowie generelle Nebenwirkungs-Inzidenz auf Placebo-Niveau – erfolgen.

Stellungnahme

Weir et al. 2007 (Zitat 31: Weir MR, Bush C, Anderson DR, Thang J, Keefe D, Satlin A. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. Journal of the American Society of Hypertension 2007; 1:264-277.)

Es handelt sich um ein Review (Analyse gepoolter Daten) zu sieben doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien der Phase II und III. Hin-

sichtlich der Sicherheitsergebnisse wird insbesondere berichtet, dass die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse unter einer Aliskiren Monotherapie gegenüber Placebo vergleichbar war.

Beurteilung: Im Therapiehinweis wurde bereits die Feststellung getroffen, dass gemäß des EPAR Aliskiren in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen wurde. Damit ist dem Aspekt der guten Verträglichkeit bereits Rechnung getragen. Der Review selbst wurde gemäß der definierten Studienein- und ausschchlusskriterien, die gewährleisten sollen, dass verlässliche Aussagen aus Studien getroffen werden, nicht berücksichtigt.

Uresin et al. 2007 (Zitat 2: s.o.)

Beurteilung: In Bezug auf die Husteninzidenz ist im Therapiehinweis gemäß des EPAR bereits dargestellt, dass Husten die am zweithäufigsten beobachtete Nebenwirkung war, die bei Aliskiren-Patienten deutlich seltener auftrat als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden (1,0 % im Vergleich zu 3,8 % der Patienten). Der Hersteller argumentiert, dass unter einer Kombinationstherapie von Ramipril mit Aliskiren eine Husteninzidenz seltener beobachtet wurde (1,8 %) als unter Ramipril-Monotherapie (4,7 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,08$). Die Darstellung im Therapiehinweis bedarf keiner Ergänzung.

Novartis Pharma (Zitat 27: s.o.)

Darüber hinaus führt der Hersteller an, dass nach Angaben in der Fachinformation Angioödeme unter Aliskiren-Therapie selten auftreten.

Beurteilung: In der Fachinformation findet sich unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (Stand Juni 2009) der eindeutige Hinweis, dass wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödeme berichtet wurde. Weiterhin wurde als Kontraindikation aufgenommen: „Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.“ (Siehe hierzu auch die Bewertung des „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der EMEA abrufbar unter

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-en8.pdf>).

Ferner ist das Monitoring des Auftretens von Angioödemem auch Bestandteil des Risiko-Management-Plans. Aus diesen Gründen ist es unter Arzneimittelthera-

piesicherheitsaspekten keinesfalls geboten, den vom Hersteller gewünschten Hinweis im Therapiehinweis aufzunehmen.

Abassi et al. 2009 (Zitat 19: Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: Implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: Expectations and reality. Biochemical Pharmacology 2009; Epub ahead of print; doi:10.1016.)

Beurteilung: Im Therapiehinweis wurde bereits die Feststellung getroffen, dass gemäß des EPAR Aliskiren in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen wurde. Damit ist dem Aspekt der guten Verträglichkeit bereits Rechnung getragen. Der Review selbst wurde gemäß der definierten Studienein- und ausschchlusskriterien nicht berücksichtigt.

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis.

Aktualisierung der Quellenangabe zur Fachinformation im Literaturverzeichnis.

3.1.1.5 Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie bzw. chronischer Herzinsuffizienz

(12) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3)

„Anders als für andere Antihypertensiva ist die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt. Dies gilt auch für die Verhinderung von Schäden an Zielorganen.“

Die Mikroalbuminurie dient als Biomarker zur Risikostratifizierung, aber auch zum therapeutischen Monitoring der durch die Behandlung induzierten Organprotektion (Mancia et al. 2007). Analog empfehlen die ESH/ESC-Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz für die Diagnose, zur Prognose und zum therapeutischen Monitoring die Bestimmung des BNP/NT-proBNP-Wertes (Dickstein et al. 2007).

Die beiden Surrogatparameter Mikroalbuminurie und BNP/NT-proBNP-Wert werden in den Studien AVOID – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes

(Parving et al. 2008) und ALOFT – Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (McMurray et al. 2008) als organprotektive Zielparameter evaluiert. In der ALOFT-Studie konnte unter Aliskiren zusätzlich zu Standardtherapie im Vergleich zu Standardtherapie alleine der BNP-Wert innerhalb von 3 Monaten signifikant um 61,4 pg/ml versus 12,1 pg/ml reduziert werden. In der AVOID-Studie wurde der Albumin-Kreatinin-Quotient bei zusätzlicher Aliskiren-Gabe zu Losartan und Standardtherapie versus Placebo-Gabe zusätzlich zu Losartan und Standardtherapie um 20% gesenkt. Die Effekte waren unabhängig von der Blutdrucksenkung. Aliskiren führt somit zu einem nephroprotektiven Effekt über die derzeitige Standardtherapie unter Einbeziehung eines AT1-Antagonisten hinaus.

Die von Persson et al. (2008) publizierte Untersuchung zeigte darüber hinaus einen zeitlich unabhängigen Verlauf einer potentiellen Blutdrucksenkung von der Senkung des Albumin-Kreatinin-Quotienten. Die Senkung des Albumin-Kreatinin-Quotienten bestand bis zu 2 Wochen nach Absetzen der Medikation.

Im Rahmen der von Fisher et al. (2008) publizierten Studie wurde unter Aliskiren bei normotensiven, Salz depletierten Gesunden ein stärkerer Einfluss auf die renale Vasodilatation als Maß für die intrarenale Inhibition des Renin-Systems als unter ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten gesehen.

Anhand der oben aufgeführten Studiendaten (McMurray et al. 2008; Parving et al. 2008; Persson et al. 2008; Fisher et al. 2008) konnte eine „Verhinderung von Schäden an den Zielorganen“ dokumentiert werden. Es wird daher gebeten, den Satz im Therapiehinweis zu streichen und zu erwähnen, dass Aliskiren in den beschriebenen, spezifischen Patientenpopulationen frühzeitig im Behandlungsalgorithmus berücksichtigt werden könnte.

Stellungnahme

Mancia et al. 2007 (Zitat 32: Mancia G; De Backer G; Domoniczak A; Cifkova R; Fagard R; Germano G; Grassi G; Heagerty AM; Kjeldsen SE; Laurent S; Narkiewicz K; Ruilope L; Rynkiewicz A; Schmieder RE; Boudier HAJ; Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007 25:1105-1187.)

Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC), in der die Mikroalbuminurie als relevanter Parameter für die

Entstehung der diabetischen Nephropathie und als prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse genannt wird.

Dickstein et al. 2008 (Zitat 33: Dickstein K; Cohen-Sohal A; Filippatos G; McMurray JJV; Ponikowski P; Poole-Wilson PA; Strömberg A; Van Veldhuisen DJ; Atar D; Hoes AW; Keren A; Mebazza A; Nieminen M; Priori SG; Swedberg K ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 European Heart Journal 2008 29: 2388-2442.)

BNP und NT-proBNP werden als Parameter beschrieben, die für Diagnose und Management der Herzinsuffizienz eingeführt wurden und deren Ansteigen mit der Zunahme der Überdehnung der Myokardwand in Verbindung steht. Es gibt nach Aussage der Autoren keinen definitiven Grenzwert für diese beiden natriuretischen Peptide. Die Autoren ziehen ebenfalls die Schlussfolgerung, dass natriuretische Peptide für die Bewertung zum Monitoring des Effektes einer Herzinsuffizienz geeignet sein könnten.

McMurray et al. 2008 (Zitat 20: McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor Aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circulation Heart Failure 2008; 1:17-24.)

Der Hersteller führt die ALOFT-Studie an, in der die Reduktion des BNP-Wertes als Parameter für Kardioprotektion bei Hypertoniepatienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II bis IV untersucht wurde. Die Patienten wurden zusätzlich zu einer ACE-Hemmer- (oder Sartan-) und Betablocker-Therapie mit Aliskiren oder Placebo behandelt. Primäres Zielkriterium war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Aliskiren. Die Bewertung des Effektes von Aliskiren auf NT-proBNP und BNP gehörte unter anderen zu den weiteren Zielkriterien. Hinsichtlich des BNP-Wertes wurde in der Verum-Gruppe eine Reduktion um 61 pg/ml im Vergleich zu 12 pg/ml in der Placebo-Gruppe nach 3 Monaten gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Beurteilung: Die Untersuchung der Veränderung von BNP- und NT-proBNP-Werten bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz lässt keine gesicherte Aussage über die Reduktion des Risikos der Entstehung einer hypertensiven Herzkrankung bei Hypertoniepatienten zu. Darüber hinaus handelt es sich hierbei um einen Surrogat-Parameter, für den in klinischen Studien eine Assoziation mit einer Verbesserung der Outcomes bei Herzinsuffizienz beobachtet worden war. Valide Aussagen zur Kardioprotektion bei Hypertonie- und Herzinsuffizienz-

patienten durch Aliskiren können erst nach der Vorlage von Studien mit klinischen relevanten Endpunkten zur Morbidität und Mortalität getroffen werden. Darüber hinaus entspricht die Studie nicht den definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Parving et al. 2008 (Zitat 13: s.o. - zur Bewertung siehe auch Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“)

Persson et al. 2008 (Zitat 21: Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Boomsma F, Frandsen E, Parving HH. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. Kidney International 2008;73:1419-1425.)

Beurteilung: In beiden Studien wurde als Zielkriterium der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin untersucht. Es handelt sich hierbei ebenfalls um einen Surrogat-Parameter für Nephroprotektion bei Typ-2-Diabetespatienten. Hier gilt analog zu den Ausführungen im vorherigen Abschnitt, dass aufgrund von Untersuchungen mit Surrogat-Parametern keine verlässlichen Aussagen im Hinblick auf klinische Endpunkte getroffen werden können.

Fisher et al. 2008 (Zitat 22: Fisher ND, Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. Circulation 2008; 117:3199–3205.)

In dieser Studie wurde die renale Vasodilatation bei Aliskiren-Therapie im Vergleich zu ACE-Hemmern und AT-1-Blockern als Maß für die intrarenale Inhibition des Renin-Systems in einer nicht randomisierten Studie an normotensiven Gesunden untersucht. Auch in dieser Studie, die nicht den definierten Einschlusskriterien entsprach (Studiendesign, Indikation, Beobachtungsdauer, Endpunkte), werden nur Surrogat-Parameter erhoben.

Aufgrund der derzeitigen Studienlage, nach der die Verhinderung von Schäden an Zielorganen in Form von klinischen Endpunkten bislang noch aussteht, bedarf die getroffene Aussage im Therapiehinweis keiner Änderung.

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis

Zum Therapiehinweis (Seite 3 und 7)

„Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt.“

„Studien zur Senkung der Mortalität und Verhinderung von Folgeschäden fehlen.“

Mit dem Studienprogramm SPIRE HIGHER werden Daten zu organprotektiven Effekten von Aliskiren generiert (Sever et al. 2009). Das Studienprogramm beinhaltet sowohl Studien zur Mono- als auch Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva und wird mehr als 35.000 Patienten einschließen. Es werden Daten zur Reduktion klinischer Endpunkte erhoben. Ergebnisse der ALTITUDE-Studie (Einfluss von Aliskiren auf renale und kardiale Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern) werden für 2012 erwartet (Parving et al. 2009).

Durch den frühzeitigen Start des SPIRE HIGHER Programmes ist gewährleistet, dass Outcomedaten in einem absehbaren Zeitraum zur Verfügung stehen werden. Daher wäre eine in Aussichtstellung der zukünftigen Resultate in den oben genannten Sätzen gerechtfertigt.

Stellungnahme

Sever et al. 2009 (Zitat 23: Sever PS, Gradman AH, Azizi M. Managing Cardiovascular and Renal Risk: The Potential of direct renin inhibition. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009; 10: 65-77.)

Es handelt sich um ein Review, in dem das SPIRE HIGHER Studienprogramm ausführlich beschrieben wird. Das Studienende der ALTITUDE-Studie des SPIRE HIGHER Programms, in der kardiovaskuläre und renale Morbidität und Mortalität bei Typ-2 Diabetespatienten durch die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur konventionellen Therapie (mit ACE-Hemmer oder Sartan) untersucht werden, wird in 2012 erwartet.

Parving et al. 2009 (Zitat 24: Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Ghadanfar M, Weissbach N, Xiang Z, Ambrecht J, Pfeffer MA. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal end-points (ALTITUDE): rationale and study design.)

Wie bereits dem Titel zu entnehmen ist, handelt es sich um eine Publikation zu Rationale und Studiendesign der ALTITUDE-Studie. Die Autoren kündigen an, dass die ALTITUDE-Studie Ergebnisse dazu geben wird, ob durch die duale Blockade des RAAS mit Aliskiren und einem ACE-Hemmer oder Sartan Morbidität und Mortalität bei Typ-2 Diabetespatienten reduziert werden können.

Beurteilung: Die Aussage im Therapiehinweis, dass eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt ist, ist derzeit zutreffend, ein Hinweis auf laufende Studien in diesem Rahmen entbehrlich.

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis.

3.1.1.6 Plasma-Renin-Aktivität

(14) Einwand

Zum Therapiehinweis (Seite 3):

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

Es liegen eine Reihe von Studien (Rouleau et al. 1994, Alderman et al. 1997, Latini et al. 2004) vor, die die Bedeutung einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität (PRA) hinsichtlich eines verschlechterten Outcomes in verschiedenen Patientenpopulationen belegen. Aliskiren ist der einzige Blutdrucksenker, der die Plasma-Renin-Aktivität sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie senken kann. Auf Grund der Bedeutung einer erhöhten PRA wird um Streichung dieses Satzes gebeten.

Stellungnahme

Rouleau et al. 1994 (Zitat 26: Rouleau JL, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bicket D, Klein M, Rouleau JR, Sussex B, Arnold JM, Sestier F, Parker JO, McEwan P, Bernstein V, Cuddy TE, Lamas G, Gottlieb S, McCans J, Nadeau C, Delage F, Wun CC, Pfeffer MA. Prognostic Value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. JACC 1994 ;24:583-591.)

Hier wurden 534 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und linksventrikulärer Dysfunktion nach Messung u. a. der PRA 12 Tage nach dem Infarkt randomisiert und im Mittel 38 Monate mit Captopril oder Placebo behandelt. U. a. wurde die Höhe der PRA im Rahmen einer multivariaten Analyse als unabhängiger prädiktiver Faktor für die kardiovaskuläre Mortalität beobachtet (RR 1,6; 95%-KI 1,0-2,5). Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Mortalität innerhalb eines Jahres und der PRA.

Beurteilung: Es handelt sich um eine Untersuchung bei Patienten nach Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion. Es wurde lediglich die Frage, nach der prognostischen Information durch die PRA untersucht. Die Autoren beschreiben auch, dass die Gründe für diese beobachtete Assoziation ungeklärt sind. Aliskiren war nicht Bestandteil dieser Studie.

Alderman et al. 1997 (Zitat 25: Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial Infarction in hypertensive patients. AJH 1997; 10:1-8.)

Ziel dieser Kohortenstudie war, zu untersuchen, ob PRA vor Behandlungsbeginn Prädiktor für das Auftreten von Myokardinfarkten ist. Es wurde als Basiswert die PRA bei 2902 Hypertoniepatienten bestimmt. Diese wurden im Mittel über 3,6 Jahre nachbeobachtet. Eine multivariate Analyse zeigte, dass PRA, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, linksventrikuläre Hypertrophie und Cholesterinwerte statistisch signifikant mit dem Auftreten von Myokardinfarkt assoziiert waren.

Beurteilung: Es handelt sich um eine nichtkontrollierte Beobachtungsstudie. Der Effekt auf klinische Endpunkte aufgrund des Wirkmechanismus von Aliskiren auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurde nicht untersucht.

Latini et al. 2004 (Zitat 38: Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. European Heart Journal 2004; 25:292 – 299.)

Es wurde bei 4.300 Herzinsuffizienzpatienten vor Randomisierung u. a. die PRA bestimmt und in Beziehung zu Mortalität bzw. Morbidität gesetzt. Die Höhe der PRA korrelierte im Rahmen einer multivariaten Analyse mit dem Outcome bei dieser Patientengruppe, jedoch weniger als dies für BNP der Fall war.

Beurteilung: Aliskiren war nicht Bestandteil dieser Studie. Sie lässt keine gesicherte Aussage über den Langzeiteffekt durch die Wirkung von Aliskiren auf das RAAS zu.

Die Blockade des aktiven Zentrums von Renin führt zwar einerseits zur Verminderung der Synthese von Angiotensin I und II und aufgrund der fehlenden „Feedback-Hemmung“ von Angiotensin II zur Abnahme der PRA. Andererseits wird hierdurch die Plasma-Renin-Konzentration erhöht. Studien zur Langzeitauswirkungen einer Abnahme der PRA und Erhöhung der Plasma-Renin-Konzentration werden nicht benannt, so dass die Aussage im Therapiehinweis „Es ist bislang ungeklärt, ob eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) am Startpunkt überhaupt einen Vorteil darstellt.“ derzeit zutrifft.

Darüber hinaus ist in der Fachinformation zu Rasilez® der Hinweis gegeben: „Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung [gemeint ist in diesem Zusammenhang die gegensätzliche Wirkung von ACE-Hemmern und Sartanen gegenüber Aliskiren auf die PRA] sind derzeit unbekannt.“

Beschluss

Keine Änderung im Therapiehinweis

3.1.1.7 Aktuelle Studienlage

(15) Einwand

Aktuelle, hochrangig publizierte randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Kernstudien zu Aliskiren wurden nicht als solche berücksichtigt (Schmieder et al. 2009, Solomon et al. 2009, Palatini et al. 2009, Parving et al. 2008, McMurray et al. 2008). Weitere, offene, nicht kontrollierte Studien werden ebenfalls nicht berücksichtigt (Chrysant et al. 2008, Littlejohn et al. 2009, Fisher et al. 2008, Persson et al. 2008). Eine Berücksichtigung und Einarbeitung insbesondere der kontrollierten Studien in den Therapiehinweis wird erbeten.

Stellungnahme

Schmieder et al. (Zitat 3: s.o.)

Die 12- und 26-Wochen-Ergebnisse dieser Studie wurden berücksichtigt (siehe auch Tabellen 2 und 3 des Therapiehinweises „Study 2323 gemäß EPAR“). Zu

den Ausführungen im Einzelnen siehe oben unter Abschnitt „Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva“. Die Publikation wird im Literaturverzeichnis des Therapiehinweises ergänzt.

Solomon et al. 2009 (Zitat 12: s.o.)

Siehe Ausführungen unter Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“

Palatini et al. 2009 (Zitat 17: s.o.)

Diese Studie entsprach hinsichtlich der primären und sekundären Zielkriterien nicht den definierten Einschlusskriterien, die gewährleisten sollen, dass verlässliche Aussagen aus Studien getroffen werden können.

Parving et al. 2008 (Zitat 13: s.o.)

Diese Studie erfüllte nicht die definierten Einschlusskriterien. Zu den Ausführungen im Einzelnen siehe Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“ oben.

McMurray et al. 2008 (Zitat 20: s.o.)

Siehe Ausführungen oben unter Abschnitt „Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie bzw. chronischer Herzinsuffizienz“

Chrysant et al. 2008 (Zitat 14: s.o.)

Siehe Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“

Littlejohn et al. 2009 (Zitat 15: s.o.)

Siehe Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“

Fisher et al. 2008 (Zitat 22: s.o.)

Siehe Abschnitt „Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie bzw. chronischer Herzinsuffizienz“

Persson et al. 2008 (Zitat 21: s.o.)

Die Einschlusskriterien wurden nicht erfüllt, u. a. Studiendesign (keine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe),

Beobachtungsdauer. Siehe auch Abschnitt „Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie bzw. chronischer Herzinsuffizienz“

Beschluss

Keine Änderung des Therapiehinweises aufgrund dieses Einwandes.

3.1.1.8 Leitlinien, Empfehlungen

(16) Einwand

Aliskiren wird von medizinischen Fachgesellschaften und Krankenkassen im deutschsprachigen Raum wie folgt empfohlen:

- In der Schweiz von der Swiss Society of Hypertension: als Antihypertensivum der ersten Wahl (mit dem Hinweis, dass Morbiditäts- und Mortalitätsstudien noch ausstehen) sowie Sartane, ACE-Hemmer, Reninhemmer als bevorzugte Antihypertensiva bei Zusatzproblemen wie Proteinurie, Mikroalbuminurie, diabetische Nephropathie.
- Auf der Schweizer Spezialitätenliste als erstattungsfähig bei essentieller Hypertonie.
- In Österreich vom Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger als „grüne Box“ Präparat (keine Einschränkung bei der Verordnung und Erstattung auch durch den Allgemeinpraktiker).

Stellungnahme

Swiss Society of Hypertension (Zitat 37: Swiss Society of Hypertension. Arterielle Hypertonie–Empfehlungen für Ärzte.

www.swisshypertension.ch/docs/guidelines_2009_d_leaflet.pdf.)

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (Zitat 36: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Erstattungskodex – EKO; Ergänzungen Stand 1. Juli 2009.

http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/550733_Erg%20zu%20Druckwerk%20EKO%20zum%201.7.2009.pdf)

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 und therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit in anderen Ländern spielt dabei keine Rolle (vgl. BSG Urteil vom 27.09.2005, AZ.: B1KR 28/03R). Der Hersteller nennt Beispiele von Erstattungsfähigkeit von Aliskiren in der Schweiz und in Österreich. Ein Gegenbeispiel wäre die Beurteilung durch das Scottish Medicines Consortium, das in seinem Assessment für NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees zu dem Schluss kommt: „Aliskiren is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of essential hypertension. Aliskiren has shown comparable efficacy to other antihypertensive agents in terms of blood pressure reduction, though its effects on mortality and long-term morbidity are currently unknown. The manufacturer did not present a sufficiently robust clinical or economic analysis to gain acceptance by SMC for the position sought.”

Beschluss

Keine Änderung des Therapiehinweises.

3.1.1.9 Gutachten von Prof. Dr. M. Wehling, Klinische Pharmakologie, Universität Heidelberg, (im Auftrag der Novartis Pharma GmbH vom 20.07.2009)

(17) Einwand

Es fehlen folgende Publikationen zu relevanten Daten über den klinischen Einsatz von Aliskiren: Parving et al. 2008, Persson et al. 2008, Fisher et al. 2008, McMurray et al. 2008, Chrysant et al. 2008, Schmieder et al. 2009, Palatini et al. 2009, Solomon et al. 2009, Littlejohn et al. 2009. Es sollten auch die Ergebnisse der AGELESS-Studie berücksichtigt werden, auch wenn sie bislang allerdings nur in Abstractform vorliegen. Diese Studie vergleicht Blutdruckkontrolle und Sicherheit einer Aliskiren- vs. Ramipril-basierten Therapie bei Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren und unkomplizierter systolischer Hypertonie. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine signifikant stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks als in der Ramipril-Gruppe beobachtet (13,9 vs. 11,6 mm Hg, $p=0,0241$). In der Aliskiren-Gruppe benötigten nach 36 Wochen signifikant weniger Patienten eine Zusatzmedikation zum Erreichen des Blutdruckziels (SBD<140 mmHg) als in der Ramipril-Gruppe. Aliskiren hat sich auch in dieser Studie erneut als sehr gut verträglich erwiesen (Duprez et al. 2008).

Stellungnahme

Parving et al. 2008 (Zitat 25: Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine 2008; 358:2433-46.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

Persson et al. 2008 (Zitat 26: Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Boomsma F, Frandsen E, Parving HH. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. Kidney International 2008;73:1419-1425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 21.

Fisher et al. 2008 (Zitat 11: Fisher ND, Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. Circulation 2008; 117:3199–3205.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 22.

McMurray et al. 2008 (Zitat 20: McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor Aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circulation Heart Failure 2008; 1:17-24.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 20.

Chrysant et al. 2008 (Zitat 6: Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Hsu H, Zhang J. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. Current medical research and opinion 2008; 24:1039-1047.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 14.

Schmieder et al., 2009 (Zitat 27: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Palatini et al. 2009 (Zitat 23: Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. Journal of Human Hypertension 2009; Epub ahead of print; 10.1038:1-11.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 17.

Solomon et al. 2009 (Zitat 28: Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119:530-537.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 12.

Littlejohn et al. 2009 (Zitat 18: Littlejohn TW, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with

aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Current medical research and opinion 2009; 25:951-959.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 15.

Duprez et al. 2008 (Zitat 9: Duprez DA, Davis P, Botha J. The AGELESS Study: The Effect of Aliskiren vs Ramipril Alone or in Combination with Hydrochlorthiazide and Amlodipine in Patients ≥ 65 Years of Age with Systolic Hypertension. Circulation 2008; 118 (Suppl. 18); 5886 – 5887.

Beurteilung: Für die AGELESS-Studie liegt derzeit noch keine Volltextpublikation vor. Sie kann daher in die Bewertung der Beleglage nicht einbezogen werden, da auf Basis eines Abstracts keine validen Aussagen über die Studie getroffen werden können.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.

(18) Einwand

Zweifel an der Äquieffektivität der Antihypertensiva der ersten Wahl (ACE-Hemmer, Sartane, Thiaziddiuretika, langwirksame Dihydropyridincalcium-antagonisten, Betablocker) sind nach den Daten der LIFE-Studie (Dahlöf et al. 2002) bezüglich der Betablocker aufgekommen. Nur 25% der Hypertoniker sind durch eine Monotherapie ausreichend eingestellt (ALLHAT Officers 2002), die übrigen benötigen 2 und mehr Substanzen. Es ist daher eindeutig „unmet medical need“ und damit pharmazeutisches Entwicklungsziel, Substanzen mit größerer Wirksamkeit als bisher zu entwickeln.

Die systolische Blutdrucksenkung war nach jeweils vierwöchiger Therapie mit 150 und dann 300 mg/Tag Aliskiren signifikant ausgeprägter als nach 5/10 mg/Tag Ramipril-Gabe (Uresin et al. 2007). Diese Befunde wurden in der von Andersen et al. (2008) publizierten Studie bestätigt.

Zusammen mit den Daten der AGELESS-Studie ergibt sich folgende Meta-Analyse für den Wirkungsvergleich Aliskiren/Ramipril (*Die Meta-Analyse ist im eingereichten Gutachten nicht dargestellt.*)

Aliskiren hat einen stärker blutdrucksenkenden Effekt als HCT (Schmieder et al. 2009). Dies drückt sich in 5% höheren Responderraten nach 26 Wochen unter Aliskiren aus.

Eine Vergleichsstudie zwischen 300 mg/Tag Aliskiren und 320 mg/Tag Valsartan ergab keine unterschiedliche Blutdrucksenkung (Oparil et al 2007). Gegenüber Irbesartan wurde eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung beschrieben (Krone et al. 2008).

Stellungnahme

Dahlöf et al. 2002 (Zitat 8: Dahlöf B; Devereux RB; Kjeldsen SE; Julius S; Beevers G; de Faire U; Fyhrquist F; Ibsen H; Kristiansson K; Lederballe-Pedersen O; Lindholm LH; Nieminen MS; Omvik P; Oparil S; Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.

ALLHAT Officers 2002 (Zitat 2: ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). The Journal of the American Medical Association 2002; 288: 2981-2997.)

Beurteilung: Eine Untersuchung zur Äquieffektivität von Betablockern und anderen Antihypertensiva als Aliskiren ist nicht Gegenstand des Therapiehinweises. Dies gilt ebenso für Untersuchungen zu Anteilen an Hypertoniepatienten, die eine Mono- oder Kombinationstherapie benötigen.

Uresin et al. 2007 (Zitat 29: Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8:190-198.)

Andersen et al. 2008 (Zitat 3: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, Zitate 1 und 2.

Die Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse fehlt.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 27: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva“, dort Zitat 3.

Oparil et al 2007 (Zitat 22: 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.)

Beurteilung: Zum Ergebnis dieser im Therapiehinweis berücksichtigten Studie vertritt der Einwänder keine abweichende Auffassung.

Krone et al. 2008 (Zitat 16: Krone W, Hahnefeld M, Eckhardt G, Meyer HF, Klamm M, Jung T, Bartlett M, Yeh CM, Prescott MF, Dole WP. Comparative effects of aliskiren and irbesartan on blood pressure, renin system activity, and biomarkers of cardiometabolic risk in patients with hypertension and metabolic syndrome. Circulation 2008; 118 (Suppl. 18): 889.

Beurteilung: Wie vom Einwänder dargestellt, handelt es sich um einen Abstract. Dieses kann in die Bewertung der Beleglage nicht einbezogen werden, da auf Basis eines Abstracts keine validen Aussagen zur Studie getroffen werden können.

Beschluss

Keine Änderung.

(19) Einwand

Zur klinischen Relevanz der ermittelten Daten wird in Bezug auf einen systolischen Blutdruckunterschied von 2 mmHg die Metaanalyse von Lewington et al. (2002) angeführt.

Die Wirksamkeit von Aliskiren in Bezug auf Endorganschäden wurde in mehreren Studien nachgewiesen. In der AVOID-Studie (Parving et al. 2008) bei Patienten

mit diabetischer Nephropathie wurde eine signifikante Senkung der Albuminurie bewirkt, ohne dass es zu einer weiteren signifikanten Blutdrucksenkung kam. Während in der ONTARGET-Studie (Ramipril, Telmisartan oder Kombination) zwar auch eine stärkere antiproteinurische Wirkung des Telmisartans und insbesondere der Kombination als mit Ramipril erzielt wurde, kam es in dieser Studie unter der Kombinationstherapie häufiger zur Verschlechterung der Nierenfunktion (Mann et al. 2008). Dies war anhand der Häufigkeit der Überschreitung eines Serumkreatinins von 2 mg/dl in der zitierten AVOID-Studie nicht nachweisbar. In der ALLAY-Studie (Solomon et al. 2009) führte die Kombination Aliskiren/Losartan zu einer deutlichen, ca. 20% stärkeren numerischen Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie vs. Losartan-Monotherapie. Im Losartan-Behandlungsarm gab es mit 6,6% vs. 2,6% unter Aliskiren bzw. 3,2% unter Kombination Aliskiren/Losartan sogar deutlich mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Stellungnahme

Lewington et al. 2002 (Zitat 17: Lewington et al. for the prospectives studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 62 prospective studies. The Lancet 2002;360:1903-1913.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 10.

Parving et al. 2008 (Zitat 25: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

Mann et al. 2008 (Zitat 19: Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggi-oni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multi-centre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372:547-553.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Studie zu Telmisartan und nicht zu Aliskiren.

Solomon et al. 2009 (Zitat 28: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 12.

Beschluss

Keine Änderungen.

(20) Einwand

Die Peak-to-trough-Ratio von 98% beschreibt eine lange Halbwertszeit der Wirksamkeit von Aliskiren, denn die morgens vor der nächsten Einnahme gemessenen Blutdruckeffekte betragen immer noch 98 % der Maximalwirkung. Diese Ratio ist wohl die höchste der verfügbaren Antihypertensiva (Amlodipin hat eine Ratio von 55-56 %, Palatini et al. 2002) und liegt weit über der Empfehlung von mindestens 50 %. Die praktische Konsequenz ist eine erhöhte Sicherheit z. B. gegenüber Noncompliance, indem der Ausfall einer Dosis nicht sofort zu einem überschießenden Blutdruckanstieg führt, und vor allem die fast maximale morgendliche Blutdrucksenkung, die aufgrund der physiologischen Aufweckreaktion mit Blutdruckspitzen besonders wichtig ist (Herron et al. 2006). Eine suboptimale 24-h-Blutdruckkontrolle ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Kario et al. 2009).

Stellungnahme

Palatini et al. 2002 (Zitat 24: Palatini P; Malacco E; Di SS; Carretta R; Dorigatti F; Bertocchi F; Mann J. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/hydrochlorothiazide combination and amlodipine European Journal of Clinical Pharmacology 2002; 57:765-770.)

Beurteilung: Es handelt sich nicht um eine Studie zu Aliskiren, sondern zu Amlodipin bzw. Valsartan/HCTZ.

Herron et al. 2006 (Zitat 14: Herron J, Mitchell J, Oh B, Chung J, Khan M, Prescott MF, Keefe DL. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. J Clin Hypertens 2006;8:A86-7 (P-193).)

Beurteilung: Der Einwänder hat hier ein Abstract als Quelle benannt. Dieses kann in die Bewertung der Beleglage nicht einbezogen werden, da auf Basis eines Abstracts keine validen Aussagen zur Studie getroffen werden können.

Kario et al., 2009 (Zitat 15: Kario K, Lowy A, Munk VC, Annemanns L. 24-hour blood pressure control – a predictor for clinical outcomes. Current hypertension review 2009; 5:102-122.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 30.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~sein~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“

(21) Einwand

Aliskiren wurde in mehreren Studien als Kombinationspartner geprüft: Die Kombination aus Aliskiren und Ramipril (Uresin et al. 2007) oder aus Aliskiren und Valsartan (Oparil et al. 2007) war jeweils den Einzelsubstanzen überlegen. Auch die Kombination mit HCTZ war der Wirkung von Aliskiren allein überlegen (Villamil et al. 2007). Andersen et al. (2008) konnte auch für die Kombinationstherapie mit HCTZ in der zweiten Hälfte der Studie für Aliskiren eine signifikante Überlegenheit gegenüber Ramipril nachweisen. Schmieder et al. (2009) wiesen den signifikanten Blutdruckunterschied Aliskiren/HCTZ auch nach Woche 12 nach, als in beiden Gruppen 5-10 mg Amlodipin hinzugegeben wurde. Unter Kombinationstherapie mit Ramipril und Aliskiren wurde eine deutliche, allerdings nichtsignifikante Reduktion der Husten-Inzidenz (1,8 %) im Vergleich zur Ramipril-Monotherapie beobachtet (Uresin et al. 2007).

Stellungnahme

Vom Einwander werden bezüglich der Aliskiren-Kombinationstherapie keine über die in der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH hinausgehenden Literaturstellen benannt:

Uresin et al. 2007 (Zitat 29: s.o.) und Oparil et al. 2007 (Zitat 22: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitate 2 und 4.

Villamil et al. 2007 (Zitat 30: Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Huang H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. Journal of Hypertension 2007; 25:217-226.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 6.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 27: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Uresin et al. 2007 (Zitat 29: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Sicherheit und Verträglichkeit“, dort Zitat 2.

Beschluss

Keine Änderung.

(22) Einwand

In großen Studien wurde für Aliskiren eine Nebenwirkungshäufigkeit im Placebobereich festgestellt (Weir et al. 2007). Als bislang mechanistisch ungeklärter Effekt wird sogar eine Reduktion des ACE-Hemmerhustens durch zusätzliche Aliskirengabe berichtet (Uresin et al. 2007). Unter ACE-Hemmern und Sartanen treten Husten und Angioödeme sehr häufig bis häufig auf, wohingegen diese Nebenwirkungen unter Aliskiren als selten einzuschätzen sind (Abassi et al. 2009). Epidemiologische Daten zur Hypertonie werden aus folgenden Studien angeführt:

Nach Daten der EuroAspire-Studie II (Boersma et al., 2003) ist Deutschland in der westlichen Welt das Land mit der höchsten Prävalenz an arterieller Hypertonie, diese Zahlen werden durch die EuroAspire-Studie III (bislang nur mündlich vorgetragen) bestätigt. Nach dem DETECT-Programm liegt die Prävalenz in Deutschland bei 35 % (Wittchen et al. 2005). Der Grad der leitliniengerechten Einstellung (6 %) ist niedrig (Hense 2000). Das Compliance-Problem ist Hauptursache der Untertherapie der arteriellen Hypertonie. In einer 3-Jahreskohorte betrug die Compliance oder Persistence nur noch 15 %, wobei diese bei den schlechter verträglichen Diuretika am geringsten war (Hasford et al. 2007). Nach Conlin et al. fällt die Persistenz für Diuretika nach einem Jahr auf 21, nach 4 Jah-

ren auf 16 % (2001). Diese Daten zeigen, dass die Compliance Substanz-abhängig ist, und bislang für die bestverträglichen Substanzen, die Sartane, am besten war (67 % nach einem Jahr, 51 % nach 4 Jahren).

Stellungnahme

Weir et al. 2007 (Zitat 31: Weir MR, Bush C, Anderson DR, Thang J, Keefe D, Satlin A. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. Journal of the American Society of Hypertension 2007; 1:264-277.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Sicherheit und Verträglichkeit“ dort Zitat 31.

Uresin et al. 2007 (Zitat 29: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Sicherheit und Verträglichkeit“, Zitat 2.

Abassi et al. 2009 (Zitat: Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: Implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: Expectations and reality. Biochemical Pharmacology 2009; Epub ahead of print; doi:10.1016.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Sicherheit und Verträglichkeit“, Zitat 19.

Boersma et al. 2003 (Zitat 5: Boersma E; Keil U; De Bacquer D; De Backer G; Pyörälä K; Poldermans D; Leprotti C; Pilotto L; de Swart E; Deckers JW; Heidrich J; Sans S; Kotseva K; Wood D; Ambrosio GB; EUROASPIRE I and II Study Groups. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. Journal of Hypertension 2003; 21:1831-1840.)

Wittchen et al. 2005 (Zitat 32: Wittchen HU; Glaesmer H; März W; Stalla G; Lehnert H; Zeiher AM; Silber S; Koch U; Böhler S; Pittrow D; Ruf G; DETECT-Study Group. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates--the DETECT program. Current Medical Research and Opinion 2005; 21:619-630.)

Hense 2000 (Zitat 13: Hense HW Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikationen für die Prävention - 10-Jahres-Ergebnisse der MONICA-Studie Augsburg. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2000; 125:1397-1402.)

Hasford et al. 2007 (Zitat 12: Hasford J; Schröder-Bernhardi D; Rottenkolber M; Kostev K; Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. European Journal of Clinical Pharmacology 2007; 63:1055-1061.)

Conlin et al. 2001 (Zitat 7: Conlin PR; Gerth WC; Fox J; Roehm JB; Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. Clinical Therapeutics 2001; 23:1999-2010.)

Beurteilung: Epidemiologische Untersuchungen und Analysen zur Versorgungssituation sind nicht Gegenstand des Therapiehinweises.

Beschluss

Keine Änderung.

(23) Einwand

ACE-Hemmer hemmen nicht nur die Angiotensinkonvertierung, sondern als einzige RAAS-Hemmer auch den Abbau von Bradykinin (und anderen Peptiden), das an der Hauptwirkung beteiligt ist. Als weiteres Problem besteht die Möglichkeit des Angiotensin-II-,Escapes', also des Wiederansteigens nach anfänglicher Senkung durch ACE-Hemmung (Azizi und Menard 2004). Die Sartane haben als endständige Blocker diese Umgehungsproblematik nicht, führen aber reaktiv zu einer Erhöhung von Angiotensin II, das auch über andere Rezeptoren (z.B. Typ-II-Rezeptoren) wirken kann. ACE-Hemmer erhöhen dementsprechend Angiotensin-I-Konzentrationen, beide Prinzipien die Plasminogenaktivität (PRA). Nur die Blockade des RAAS ‚an der Quelle‘ kann eine reaktive Erhöhung von mehreren Kaskadenbestandteilen verhindern, einschließlich der Senkung der durch die vorgenannten Prinzipien erhöhten PRA (Nussberger et al. 2007). Ein direkter Renin-Inhibitor ist nicht gleichzusetzen oder substituierbar durch einen anderen RAAS-Hemmstoff. Andererseits wird durch Aliskiren die Konzentration des Renin-Proteins erhöht, das auch über einen neuartigen Rezeptor Eigenwirkungen ausüben kann, die noch nicht ausreichend untersucht sind (Feldt et al. 2008). Dass derartige Unterschiede zwischen verschiedenen RAAS-

Hemmstoffen nicht trivial sind, zeigen u.a. der ACE-Husten, der durch die nicht-spezifische Hemmung verschiedener Enzyme ausgelöst wird, oder der Umstand, dass PRA als Mortalitätsprädiktor diskutiert wird (höhere Mortalität bei höheren Werten, Alderman et al. 1997) und nur von Aliskiren gesenkt, von den anderen Hemmstoffen aber erhöht wird.

Diese Daten belegen, dass es deutliche Unterschiede in den Wirkungsmechanismen und Reaktionen gibt. Die klinischen Daten müssen daher belegen, welche Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit relevant sind. Keinesfalls kann aber nach dem gesagten einfach von einer Austauschbarkeit der unterschiedlichen Prinzipien ausgegangen werden, nur weil sie in dasselbe, komplexe, mehrstufige System eingreifen.

Stellungnahme

Azizi und Menard 2004 (Zitat 4: Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. Circulation 2004; 109:2492-2499.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zur kombinierten Blockade des RAAS durch ACE-Hemmer und Sartane. Aussagen zur Wirksamkeit von Renin-Inhibitoren im Hinblick auf klinische Endpunkte können aus dieser Arbeit nicht getroffen werden.

Nussberger et al. 2007 (Zitat 21: Nussberger J, Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Chiang Y, Prescott MF. Plasma renin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. International Journal of Clinical Practice 2007; 6:1461 – 1468.)

Hier werden in einer doppelblinden, randomisierten Studie 569 hypertone Patienten mit Aliskiren in verschiedenen Dosierungen, Irbesartan oder Placebo über 8 Wochen behandelt. Die Veränderungen bezüglich der PRA und der Plasmaprenin-konzentration (PRC) wurden beobachtet. Aliskiren-Gabe bewirkte eine signifikante Senkung der PRA, während Irbesartan zu einem Anstieg der PRA führte. Die PRC stieg nach Aliskiren-Therapie signifikant mehr an als nach Irbesartan-Gabe.

Beurteilung: Der Effekt der PRA-Reduktion durch Aliskiren auf klinische Endpunkte wurde in der Studie nicht untersucht. Die in der Studie beobachtete Erhöhung der PRC ist nach Aussage des Gutachters noch nicht ausreichend untersucht. Eine valide Aussage, ob die Blockierung des RAAS am Startpunkt im Hin-

blick auf klinische Endpunkte überhaupt einen Vorteil darstellt, ist derzeit nicht möglich.

Feldt et al. 2008 (Zitat 10: Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, Maschke U, Wellner M, Kvakan H, Dechend R, Fiebeler A, Burckle C, Contrepas A, Danser AH, Bader M, Nguyen G, Luft FC, Muller DN. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. Hypertension 2008; 51: 682 – 686.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Studie an Zellkulturen.

Alderman et al., 1997 (Zitat 1: Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial Infarction in hypertensive patients. AJH 1997; 10:1-8.)

Vgl. Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH (Abschnitt „Plasma-Renin-Aktivität“), dort Zitat 25.

Beschluss

Keine Änderung.

(24) Einwand

Eine Substitution von Aliskiren durch ACE-Hemmer und Sartane ist in vielen Fällen medizinisch nicht sinnvoll, da

- 1) es zu wenige Substanzen mit Plazebo-artiger Nebenwirkungsrate gibt, und so bei sehr vielen Patienten aus Compliancegründen nicht auf die bis jetzt nur zweite Substanzgruppe mit dem einzigen Vertreter Aliskiren verzichtet werden kann.
- 2) eine Wirkungsüberlegenheit gegenüber Standardantihypertensiva (Hydrochlorothiazid, Irbesartan und Ramipril, nicht jedoch Valsartan) nachgewiesen wurde.
- 3) die Endorganprotektion (Nierenschäden bei Typ-II-Diabetikern) über die bisherige Standardtherapie hinaus wirksam ist.

Fachgesellschaften oder Krankenkassen in Nachbarländern teilen die Einschätzung. Schweiz: als Antihypertensivum der ersten Wahl (mit dem Hinweis,

dass Morbiditäts- und Mortalitätsstudien noch ausstehen) sowie Sartane, ACE-Hemmer, Reninhemmer als bevorzugte Antihypertensiva bei Zusatzproblemen wie Proteinurie, Mikroalbuminurie, diabetische Nephropathie. Österreich: vom Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger als „grüne Box“ Präparat (keine Einschränkung bei der Verordnung und Erstattung auch durch den Allgemeinpraktiker).

Stellungnahme

Der Einwänder benennt keine zusätzlichen Quellen zum Beleg seiner Argumentation. Zum Aspekt der Bewertung durch Fachgesellschaften in Nachbarländern siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.

Beschluss

Keine Änderung.

3.1.2 Würdigung der weiteren Stellungnahmen (in alphabetischer Reihenfolge)

3.1.2.1 Prof. Dr. P. Baumgart, Clemenshospital GmbH, Münster (Stellungnahme vom 20.07.09)

(25) Einwand

Aliskiren hat in der Monotherapie eine stärkere klinisch relevante Blutdrucksenkung als HCT oder hochdosiertes Ramipril gezeigt. Desweiteren war in klinischen Studien die Kombinationstherapie mit Aliskiren in Bezug auf die systolische Blutdrucksenkung der höchstdosierten Monotherapie mit einem Vergleichsantihypertensivum überlegen.

Stellungnahme

Zum Vergleich zu Aliskiren mit HCT und Ramipril:

Villamil et al. 2007 (Zitat 3: Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Huang H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. Journal of Hypertension 2007; 25:217-226.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 6.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 4: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Andersen et al. 2008 (Zitat 5: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Uresin et al. 2007 (Zitat 6: Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor

aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8:190-198.6)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 2.

Zur klinisch relevanten Blutdrucksenkung:

Lewington et al. 2002 (Zitat 1: Lewington et al. for the prospectives studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 62 prospective studies. The Lancet 2002;360:1903-1913.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 10.

Law et al. 2009 (Zitat 2: Law MR, Morris JK, Wald MJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338:1-19.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 11.

Zum Vergleich der Kombinationstherapie mit Aliskiren gegenüber einer Monotherapie

Oparil et al. 2007 (Zitat 7: 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.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 4.

Jordan et al. 2007 (Zitat 8: 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.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 5.

Blumenstein et al. 2009 (Zitat 9: Blumenstein M, Romaszko J, Calderón A, Andersen K, Ibram G liu Z, Zhand J. Antihypertensive efficacy and tolerability of

6 In der Literaturliste gibt der Einwänder als Quelle „Journal of hypertension 2008; 26:589-99“ an. Doe korrekte Quellenangabe muss jedoch „Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007“ lauten.

aliskiren/hydrochlorothiazide (HCT) single-pill combinations in patients who are non-responsive to HCT 25 mg alone. Current Medical Research and Opinion 2009; 25:903-910.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 9.

Beschluss

Keine Änderung.

(26) Einwand

Der in der Fachinformation (*Zitat 15: Novartis Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC) Rasilez® (Stand Juni 2009)*) enthaltene Hinweis auf die tageszeitlich gleiche Einnahme beruht nicht auf Besonderheiten von Aliskiren, sondern dient nur der Optimierung der Compliance. Durch seine Plasmahalbwertszeit von 40 Stunden gewährleistet Aliskiren eine zuverlässige 24 h Blutdrucksenkung, die besonders bei Patienten mit unzuverlässiger Einnahmetreue bedeutsam ist. Gegenüber Irbesartan und Ramipril zeigt der direkte Renin-Inhibitor auch nach 48 h und ausgelassener Dosis eine signifikant überlegene Blutdruckabsenkung (Palatini et al. 2009).

Stellungnahme

Palatini et al. 2009 (Zitat 10: Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. Journal of Human Hypertension 2009; Epub ahead of print; 10.1038:1-11.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 17.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung ~~immer~~ **mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~soll~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“

(27) Einwand

Die wissenschaftliche Datenlage ist nicht adäquat gewürdigt, da aktuelle Studien nicht berücksichtigt wurden.

Stellungnahme

Schmieder et al. 2009 (Zitat 4: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Solomon et al. 2009 (Zitat 11: Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119:530-537.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 12.

Palatini et al. (Zitat 10: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 17.

Parving et al. 2008 (Zitat 12: Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Holtenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine 2008; 358:2433-46.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

McMurray et al. 2008 (Zitat 13: McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor Aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circulation Heart Failure 2008; 1:17-24.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 20.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.

Die Therapiekosten von Aliskiren sind mit denen der Therapie mit Sartanen vergleichbar. Vorteile gegenüber Sartanen sind u.a. durch den nephroprotektiven Effekt gezeigt (Parving et al. 2008). Aliskiren zeigt ein gutes Verträglichkeitsprofil (Weir et al. 2007). Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von mindestens 52 Wochen liegen vor. Aliskiren stellt für den täglichen praktischen Einsatz eine unentbehrliche Therapieoption dar.

Stellungnahme

Zum Vergleich der Therapiekosten:

Im Abschnitt „Kosten“ des Therapiehinweises ist ein Therapiekostenvergleich zwischen Aliskiren, Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern, Calciumantagonisten und Diuretika mit Stand vom 15.01.09 aufgeführt. Die Therapiekosten von Aliskiren liegen höher als die der Sartane.

Zum nephroprotektiven Effekt:

Parving et al. 2008 (Zitat 12: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

Zum Verträglichkeitsprofil:

Weir et al. 2007 (Zitat 14: Weir MR, Bush C, Anderson DR, Thang J, Keefe D, Satlin A. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. Journal of the American Society of Hypertension 2007; 1:264-277.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 31.

Zum Vorhandensein von Langzeitdaten und täglichen praktischen Einsatz:

Vom Einwänder sind zu beiden Aspekten keine Quellen genannt. Zur Bewertung des Vorhandenseins von Langzeitdaten wird auf die Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH verwiesen. Hinsichtlich der Unentbehrlichkeit von Aliskiren für den täglichen praktischen Einsatz wird auf die Bewertung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung.

(29) Einwand

Derzeit können 22 Monate nach Einführung von Aliskiren in Deutschland noch keine Morbiditäts- und Mortalitätsdaten vorgelegt werden. Erste Hinweise aus Surrogat-Studien zeigen ein endorganprotektives Potential bei Patienten mit Hypertonie und diabetischer Nephropathie bzw. chronischer Herzinsuffizienz (Parving et al. 2008, McMurray et al. 2008).

Stellungnahme

Parving et al. 2008 (Zitat 12: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

McMurray et al. 2008 (Zitat 13: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 20.

Zur Bewertung des Vorhandenseins von Langzeitdaten wird außerdem auf die Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH (Abschnitt „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“) verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung.

(30) Einwand

Vergleich mit den Bewertungen durch medizinische Fachgesellschaften und Krankenkassen in Österreich und der Schweiz.

Stellungnahme

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitate 36 und 37.

Beschluss

Keine Änderung.

**3.1.2.2 Prof. Dr. J. Galle, Märkische Kliniken GmbH, Lüdenscheid
(Stellungnahme vom 16.07.09)**

(31) Einwand

Die Ausführung im Therapiehinweis auf Seite 3 „*Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da die Einnahme gemäß Zulassung immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll*“, verkehrt einen wesentlichen, praktischen Vorteil der Behandlung mit Aliskiren ins Gegenteil. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Aliskiren von ca. 40 h reicht eine einmalige Tagesdosis zur Aufrechterhaltung eines gewünschten Wirkspiegels aus und versehentliches Auslassen der Tagesdosis führt nicht zu einer so starken Schwankung des Wirkspiegels. Der Hinweis, dass die Einnahme immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll, ist als allgemeiner Hinweis zur Steigerung der Patienten-Compliance im Sinne der Tabletten-Einnahmetreue zu verstehen.

Stellungnahme

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH (Abschnitt „Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle“).

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

*„~~Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~soll~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“*

**3.1.2.3 Prof. Dr. J. Jordan, Zentrum Pharmakologie und Toxikologie,
Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule
Hannover, Hannover (Stellungnahme vom 20.07.09)**

(32) Einwand

In großen klinischen Studien, wie zum Beispiel der „ALLHAT“ Studie, zeigte sich, dass auch bei hochmotivierten Patienten und aggressiver Titration antihypertensiver Medikamente in einem Drittel der Fälle es nicht möglich ist, einen Zielblutdruck <140/90 mmHg zu erreichen. Problematischer ist dies bei Risikopopu-

lationen wie Diabetespatienten, bei denen ein Zielblutdruck von <130/80 mmHg erreicht werden soll. Hieraus ergibt sich der Bedarf für neue wirksame und gut verträgliche Antihypertensiva wie Aliskiren.

Stellungnahme

Bislang wurde in den klinischen Studien zu Aliskiren weder in der Monotherapie noch in der Kombinationstherapie eine Überlegenheit hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effektes gegenüber etablierten Antihypertensiva nachgewiesen. In der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie bei Diabetespatienten, in der die Senkung des mittleren diastolischen Blutdrucksenkung auch primäres Zielkriterium war (Uresin et al. 2007), wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe mit Aliskiren gegenüber derjenigen mit Ramipril festgestellt. Daher stellt auch die EMA in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) fest, dass kein Unterschied zwischen dem blutdrucksenkenden Effekt von Aliskiren im Vergleich zu Ramipril bei Diabetespatienten mit milder bis moderater Hypertonie beobachtet wurde. (Siehe auch Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH)

Beschluss

Keine Änderung.

(33) Einwand

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde nicht ausreichend auf aktuelle Studienergebnisse eingegangen.

Stellungnahme

Es ist anzunehmen, dass der Einwänder hier meint, dass im Therapiehinweis, zu dem das Stellungnahmeverfahren eingeleitet wurde, aktuelle Studienergebnisse nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

Der Einwänder benennt keine Quellen zur Unterstützung seiner Argumentation. Es wird auf die Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH insbesondere unter Abschnitt „aktuelle Studienlage“ verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung.

(34) Einwand

Die Aussage, dass Patienten bei Einnahme von Aliskiren außerordentlich therapietreu sein müssen ist falsch. Aliskiren hat eine besonders lange Plasmahalbwertszeit. Nach Absetzen von Aliskiren steigt der Blutdruck nur langsam wieder an. Die Substanz ist damit für Patienten, die die Einnahme der Therapie häufiger vergessen, besonders geeignet.

Stellungnahme

Der Einwänder benennt keine Quellen zur Unterstützung seiner Argumentation.

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle“.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

*„~~Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~soll~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“*

(35) Einwand

Die Kombination von ACE-Hemmer mit Angiotensionrezeptorblocker führt zu keiner weiteren Blutdruckreduktion. Wird Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptorblocker kombiniert, so kommt es zu einer weiteren Blutdruckreduktion. Dieser Befund zeigt, dass unterschiedliche biologische und therapeutische Wirkungen auftreten abhängig davon, an welcher Stelle das Renin-Angiotensinsystem unterbrochen wird.

Stellungnahme

Der Einwänder benennt keine Quellen, um seine Argumentation zu belegen.

Beschluss

Keine Änderung.

(36) Einwand

Aliskiren wird zurzeit insbesondere bei Patienten eingesetzt, bei denen mittels einer Standardtherapie keine ausreichende Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Andere Arzneimittel, die in dieser Situation Anwendung finden, z.B. Clonidin oder Minoxidil, sind hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit weniger gut in klinischen Studien untersucht als Aliskiren.

Nicht jeder Patient benötigt eine Therapie mit Aliskiren. Die Substanz sollte gezielt und wirtschaftlich verantwortungsvoll eingesetzt werden.

Stellungnahme

Im Therapiehinweis wird unter Abschnitt „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ dargestellt, dass für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, Aliskiren unter Berücksichtigung von bestimmten Aspekten eine Therapieoption darstellen könnte. Insofern wird dadurch dem Anliegen des Einwänders bereits Rechnung getragen.

Beschluss

Keine Änderung.

3.1.2.4 Prof. Dr. Dr. W. Kirch, PD Dr. C. Schindler, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Stellungnahme vom 16.07.09)

(37) Einwand

Durch die direkte Renin-Inhibition mit Aliskiren kann das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erstmals am Ursprung kontrolliert werden. Damit unterbindet Aliskiren nicht-ACE-vermittelte Mechanismen zur Bildung von Angiotensinpeptiden sowie das Escape-Phänomen bei langfristiger ACE-Hemmer-Therapie (Biollaz et al. 1982, Reudelhuber 2005, Stanton 2003). Erhöhte PRA-Werte sind ein unabhängiger Risikofaktor für ein vermehrtes kardiovaskuläres Risiko bei hypertensiven und normotensiven Patienten (Alderman et al. 1997, Bair et al. 2009, Fyhrquist et al. 2008). Ziel eines idealen Antihypertensivums muss es daher sein, ein chronisch überaktiviertes RAAS und somit die PRA auf ein normales physiologisches Niveau zu überführen. Bereits etablierte RAAS-blockierende Substanzen wie ACE-Hemmer, Sartane, aber auch Diuretika führen zu einer starken Erhöhung der PRA, die wissenschaftlich immer wieder als mögliche Ursache der residualen Morbidität und Mortalität unter Behandlung mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorblockern in den großen Endpunktstudien mit diesen Substanzen diskutiert werden. Unter Aliskiren nimmt die PRA ab. Bei Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurde ebenfalls eine Reduktion der PRA gefunden. Aliskiren kann den unter Ramipril, HCT und Valsartan induzierten PRA-Anstieg (Jordan et al. 2007, Taylor et al. 2007, Weinberger et al. 2007) kompensieren.

Stellungnahme

Biollaz et al. 1982 (Zitat 4: Biollaz J, Brunner HR, Gravas I et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4:966-72.)

Beurteilung: Es handelt sich nicht um eine Studie zu Aliskiren, sondern zu einem ACE-Hemmer.

Reudelhuber TL. (Zitat 18: Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:155-159.)

Die Übersichtsarbeit behandelt die Funktion von nicht-Angiotensin-II-Peptiden bezüglich ihres Einflusses auf den Blutdruck und kardiale Funktion.

Beurteilung: Die der Übersichtsarbeit zugrundeliegenden Studien stammen überwiegend aus tierexperimentellen Studien.

Stanton A. (Zitat 21: Stanton A. Potential of renin inhibition in cardiovascular disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003; 4:6-10.)

Beurteilung: Es handelt sich um ein Review zum Potential der Renininhibition. Die Autorin kommt zu der Schlussfolgerung, dass große Morbiditäts- und Mortalitätsstudien, in denen Renin-Inhibitoren mit anderen Hemmern des RAAS verglichen werden, erforderlich sind.

Alderman et al. 1997 (Zitat 1: Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial Infarction in hypertensive patients. AJH 1997; 10:1-8.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 25.

Bair et al. (Zitat 3: Bair T, May H, Prescott M, Anderson JL, Harne BD, Penman J, Muhlestein JB. Association between baseline plasma renin activity and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53.)

Es handelt sich um einen Abstract einer Studie bei Patienten mit KHK und normaler linksventrikulärer Funktion, die über 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Ziel der Studie war, den prädiktiven Wert der PRA bei KHK-Patienten im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Erhöhte PRA-Werte waren mit einem erhöhten Risiko an Todesfällen und Hospitalisierung wegen Herzversagens assoziiert, nicht aber mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko.

Beurteilung: Es handelt sich um das Abstract einer nicht-kontrollierten Beobachtungsstudie, anhand dessen keine verlässlichen Aussagen zu den beobachteten Effekten getroffen werden kann. Aliskiren war nicht Gegenstand der Untersuchung. Zu diesem Aspekt siehe auch Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Plasma-Renin-Aktivität“.

Fyhrquist F et al. 2008 (Zitat 7: Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern med 2008; 264: 224 – 36.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zum RAS.

Jordan et al. 2007 (Zitat 9: 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.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 5.

Taylor et al. 2007 (Zitat 22: Taylor A, Anderson D, Arora V, Satlin A, Prescott MF. Renin system suppression with the oral direct renin inhibitor aliskiren administered alone or in combination: a pooled analysis of 1093 patients with hypertension. Am J Coll Cardiol 2007; 49: 370 A (P-1014-170.)

Beurteilung: Als Quelle wurde ein Abstract angegeben. Abstracts wurden von der Bewertung ausgeschlossen, da auf Basis von Abstracts keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Studien möglich ist. Es wurde nicht der Effekt der PRA-Reduktion durch Aliskiren auf klinische Endpunkte untersucht.

Weinberger et al. 2007 (Zitat 24: Weinberger M, Andersen K, Constance C, Ali MA, Jin J, Prescott MF. Aliskiren-based therapy provides long-term suppression of plasma renin activity that persists after treatment withdrawal in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 9 Suppl. A: 390A-391A.

Beurteilung: Als Quelle wurde ein Abstract angegeben. Abstracts wurden von der Bewertung ausgeschlossen, da auf Basis von Abstracts keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Studien möglich ist. Es wurde nicht der Effekt der PRA-Reduktion durch Aliskiren auf klinische Endpunkte untersucht.

Beschluss

Keine Änderung.

(38) Einwand

Die Aussage „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.“ muss relativiert werden. Für Aliskiren liegen bereits zum jetzigen Zeitraum relativ zahlreiche Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit über eine Dauer von mindestens 26 Wochen vor (Andersen et al. 2008, Chrysant et al. 2008, Keefe et al. 2007, Pool et al. 2006, Schmieder et al. 2009, Solomon et al. 2009, Weinberger et al. 2007, Weir et al. 2006).

Darüber hinaus ist vom Hersteller des Präparats eines der größten jemals initiierten klinischen Studienprogramme (ASPIRE HIGHER) gestartet worden, welches in den nächsten Jahren umfangreiche Daten zu organprotektiven Effekten von Aliskiren liefern wird. Endpunktstudien sind auf viele Jahre angelegt und liegen in der Regel bei Neueinführung eines Produktes noch nicht vor.

Stellungnahme

Andersen et al. 2008 (Zitat 2: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Chrysant et al. 2008 (Zitat 5: Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Hsu H, Zhang J. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. Current medical research and opinion 2008; 24:1039-1047.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 14.

Keefe et al. 2007 (Zitat 11: Keefe d, Andersen K, Weinberger M, Constance CM, Ali MA, Jin J, Satlin A. Blood pressure lowering effects persist following the last dose of long-term therapy with aliskiren, an oral direct renin inhibitor. J Am Coll Cardiol 2007; 49:372A.)

Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. In der Studie wurden 675 Patienten nach Randomisierung mit Ramipril oder Aliskiren über 26 Wochen therapiert. Nach dieser Phase wurden die Patienten re-randomisiert entweder zur ursprünglichen Behandlung oder Therapie mit Placebo und über einen Zeitraum von 28 Tage nachbeobachtet. In dieser Phase erfolgte bei Patienten mit vorheriger Aliskiren-Therapie ein langsamerer Blutdruckanstieg als nach Ramipril-Therapie (keine Angaben zur statistischen Signifikanz).

Beurteilung: Auf Basis von Abstracts ist keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Studie möglich. Es handelt sich um keine Langzeitstudie zu Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit.

Pool et al. 2006 (Zitat 17: Pool J, Gradman A, Kolloch R, Meyers M, Cai J, Satlin A, Prescott MF. Aliskiren, a novel renin inhibitor, provides long-term-suppression

of the renin system, when used alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Eur Heart J 2006; 27:119.)

Beurteilung: Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. Zum Einen ist auf Basis von Abstracts keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Studie möglich. Zum anderen wurde nicht der Effekt der PRA-Reduktion durch Aliskiren auf klinische Endpunkte untersucht.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 19: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Solomon et al. 2009 (Zitat 20: Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Pabst CC, Smith BA, Dahlöf B for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119:530-537.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 12.

Weinberger et al. 2006 (Zitat 24: Weinberger M, Andersen K, Constance C, Ali MA, Jin J, Prescott MF. Aliskiren-based therapy provides long-term suppression of plasma renin activity that persists after treatment withdrawal in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 9 Suppl. A: 390A-391A.)

Beurteilung: Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. Zum Einen ist auf Basis von Abstracts keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Studie möglich. Zum anderen wurde nicht der Effekt der PRA-Reduktion durch Aliskiren auf klinische Endpunkte untersucht.

Weir et al. 2006 (Zitat 25: Weir M, Bush C, Zhang J, et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. Eur Heart J 2006;27:299.)

Beurteilung: Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. Auf Basis eines Abstracts ist keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Untersuchung möglich.

Zum Studienprogramm ASPIRE HIGHER siehe Abschnitt „Patienten mit Hypertonie und diabetischer bzw. chronischer Herzinsuffizienz“ der Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.

Beschluss

Keine Änderung.

(39) Einwand

Die Aussage, dass Patienten außerordentlich therapietreu sein müssen, da die Einnahme von Aliskiren gemäß Zulassung immer zur gleichen Tageszeit erfolgen soll, ist aufgrund der vorliegenden Zulassung nicht nachvollziehbar. Aliskiren wirkt zuverlässig über 24 Stunden und gewährleistet eine starke Blutdrucksenkung auch in den durch ausgeprägte Blutdruckanstiege gekennzeichneten bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse kritischen frühen Morgenstunden (Mitchell et al. 2006). Weitere Studien an > 8.700 Patienten zeigen, dass eine unbefriedigende 24 h Blutdruckkontrolle mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden sei (Kario et al. 2009). Mangelnde Einnahmetreue der Patienten sowie gelegentliches Vergessen einer Einnahme können aufgrund der langen pharmakologischen Wirkdauer von Aliskiren ohne gravierende Blutdruckanstiege überbrückt werden (Herron et al. 2006).

Stellungnahme

Mitchell et al. 2006 (Zitat 13: Mitchell J, Oh B, Herron J, Chung J, Khan M, Satlin A. Once-daily aliskiren provides effective, smooth 24 hour blood pressure control in patients with hypertension. J Clin Hypertens 2006;8;A93 (P-209).)

Beurteilung: Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. Auf Basis eines Abstracts ist keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Untersuchung möglich.

Kario et al. 2009 (Zitat 10: Kario K, Lowy A, Munk VC, Annemanns L. 24-hour blood pressure control – a predictor for clinical outcomes. Current hypertension review 2009; 5:102-122.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 30.

Herron et al. 2006 (Zitat 8: Herron J, Mitchell J, Oh B, Chung J, Khan M, Prescott MF, Keefe DL. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. J Clin Hypertens 2006;8;A86-7 (P-193).)

Beurteilung: Bei der benannten Quelle handelt es sich um einen Abstract. Auf Basis eines Abstracts ist keine valide Beurteilung der zugrundeliegenden Untersuchung möglich.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~señ~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“

(40) Einwand

Bei der Erstellung des Therapiehinweises zu Aliskiren haben zahlreiche aktuelle und hochrangig publizierte Kernstudien aus nicht nachvollziehbaren Gründen keine ausreichende Berücksichtigung gefunden: Schmieder et al. 2009, Palatini et al. 2009, Parving et al. 2008, Solomon et al. 2009, Chrysant et al. 2008, Littlejohn et al. 2009, Persson et al. 2008, Fisher et al. 2008.

Stellungnahme

Die vom Einwänder genannten Studien für die Berücksichtigung im Therapiehinweis wurden auch von der Novartis Pharma GmbH in ihrer Stellungnahme im Rahmen des inhaltlich gleichen Einwandes genannt. Daher wird auf die Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH verwiesen.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.

(41) Einwand

Aliskiren hat in großen klinischen Studien eine signifikant stärkere blutdrucksenkende Wirkung im Vergleich mit hochdosierten ACE-Hemmern oder Diuretika gezeigt (Anderson et al. 2008, Schmieder et al. 2009, Uresin et al. 2007). Die Aussage, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen anderer Klassen von Antihypertensiva vergleichbar war, muss daher überarbeitet werden und im Hinblick auf die aktuellste Studienlage differenzierter getroffen werden.

Stellungnahme

Andersen et al. 2009 (Zitat 2: s.o.)

Schmieder et al. 2009 (Zitat 19: s.o.)

Uresin et al. 2007 (Zitat 23: Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8:190-198.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva“.

Beschluss

Keiner Änderung.

3.1.2.5 Prof. Dr. K. Kisters, St. Vincenz Hospital GmbH, Herne (Stellungnahme vom 15.07.09)

(42) Einwand

Die Überlegenheit von Aliskiren im Vergleich zu ACE-Hemmer wird im Therapiehinweis unter dem Aspekt, dass Aliskiren deutlich teurer ist, in Frage gestellt. Diese ökonomische Sichtweise orientiert sich jedoch nicht an der neuesten Studienlage, in der die Überlegenheit von Aliskiren gegenüber ACE-Hemmer in Bezug auf eine bessere Blutdrucksenkung mittlerweile auch in Langzeitstudien sehr gut dokumentiert wurde (Schmieder et al. 2009, Palatini et al. 2009 und Parving et al. 2008).

Stellungnahme

Schmieder et al. 2009 (Zitat 1: Schmieder et al. Circulation 2009; keine weiteren Angaben)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Palatini et al. 2009 (Zitat 2: Palatini et al. Journal of Human Hypertension 2009; keine weiteren Angaben)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 17.

Parving et al. 2008 (Zitat 3: Parving HH et al. New England Journal of Medicine 2008; keine weiteren Angaben).

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 13.

Beschluss

Keine Änderung.

(43) Einwand

Die Verträglichkeit dieser neuen Substanzklasse ist überdurchschnittlich gut.

Stellungnahme

Der Einwänder benennt keine Quellen, um seine Argumentation zu belegen.

Im Therapiehinweis wurde bereits die Feststellung getroffen, dass gemäß des EPAR Aliskiren in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen wurde. Damit ist dem Aspekt der guten Verträglichkeit bereits Rechnung getragen.

Beschluss

Keine Änderung.

(44) Einwand

Zum Thema, dass für Aliskiren nicht genügend Daten zur Langzeittherapie vorliegen, ist aus eigener Erfahrung eine Langzeitstudie zur Thematik „Niereninsuffizienz und Elektrolyt-Sicherheit mit positivem Ausgang“ (Kisters et al. 2008 Journal of Hypertension) zu nennen. Positive Langzeitstudien konnten mit Schmieder et al. (2009) und Andersen et al. (2008) präsentiert werden. Außerdem ist das Studienprogramm „ASPIRE HIGHER“ sowie „AGELESS“ zu nennen.

Stellungnahme

Kisters et al. 2008 (Zitat 4: Kisters et al. 2008 Journal of Hypertension; keine weiteren Angaben)

Der Einwänder macht keine vollständigen Angaben zur zitierten Quelle. Es handelt sich ggf. um eine Publikation unter der Rubrik „Korrespondenz“ mit dem Titel „Disturbed Mg⁺⁺ transporters in hypertension“.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 1: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Andersen et al. 2008 (Zitat 5: Andersen K et al. Journal of Hypertension; keine weiteren Angaben)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Zum Studienprogramm „ASPIRE HIGHER“ und zur Studie „AGELESS“ nennt der Einwänder keine weiteren Quellen. Die publizierten Studien des ASPIRE HIGHER wurden berücksichtigt. Laufende Studien liefern keine Erkenntnisse hinsichtlich der untersuchten Endpunkte. Für die AGELESS-Studie, bei der es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie bei Patienten ≥ 65 Jahre und systolischer Hypertonie, die mit Aliskiren (plus optional HCTZ und

Amlodipin) oder Ramipril (plus optional HCTZ und Amlodipin) über einen Behandlungszeitraum von 36 Wochen beobachtet wurden, handelt, liegt derzeit noch keine Volltextpublikation vor. Sie kann daher in die Bewertung der Beleglage nicht einbezogen werden, da auf Basis eines Abstracts keine validen Aussagen über die Studie getroffen werden können.

Beschluss

Keine Änderung.

(45) Einwand

Die nachteilige Bewertung durch die Einnahme von Aliskiren immer zur gleichen Tageszeit ist nicht korrekt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Aliskiren verzeiht gerade diese Stoffklasse eine zeitlich versetzte Einnahme, selbst das Vergessen einer Tagestherapie wirkt sich diesbezüglich nicht negativ auf die gesamte Blutdruckeinstellung aus.

Stellungnahme

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle“.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~sein~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“

**3.1.2.6 Prof. Dr. F.C. Luft, Experimental and Clinical Research Center,
Charité Berlin (Stellungnahme vom 14.07.09)**

(46) Einwand

Gegenüber Ramipril (Andersen et al. 2008) und gegenüber HCTZ (Schmieder et al. 2009) hat Aliskiren hinsichtlich der Blutdrucksenkung einen Vorteil gezeigt. Auch konnte gezeigt werden, dass Aliskiren eine weitere Blutdrucksenkung erzeugt, sogar bei Patienten, die eine hohe (320 mg/Tag) Dosis von Valsartan erhalten (Oparil et al. 2008).

Stellungnahme

Andersen et al. 2008 (Zitat 1: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 2: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term anti-hypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Oparil et al. 2007 (Zitat 3: 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.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 4.

Beschluss

Keine Änderung.

(47) Einwand

Die Aussage im Therapiehinweis, dass mit Aliskiren behandelte Patienten außerordentlich therapietreu sein müssen, ist nicht korrekt. Aliskiren hat eine

lange Halbwertszeit. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass beim Absetzen oder dem versehentlichen Vergessen der Einnahme von Aliskiren nur ein sehr langsamer Anstieg im Blutdruck zu erwarten ist.

Stellungnahme

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle“.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

*„~~Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~soll~~, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“*

(48) Einwand

Die Therapiekosten von Aliskiren sind mit den Kosten von noch patentgeschützten Antihypertensiva vergleichbar.

Stellungnahme

Im Abschnitt „Kosten“ des Therapiehinweises ist ein Therapiekostenvergleich zwischen Aliskiren, Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern, Calciumantagonisten und Diuretika mit Stand vom 15.01.09 aufgeführt. Die Therapiekosten von Aliskiren sind beispielsweise höher als diejenigen für die noch patentgeschützten Sartane.

Beschluss

Keine Änderung.

3.1.2.7 Prof. Dr. M. Middeke, Hypertoniezentrum München (Stellungnahme vom 17.07.09)

(49) Einwand

Besonders in der Primärprävention sind nicht nur wirkungsvolle, sondern auch gut verträgliche Substanzen dringend notwendig für eine hohe Therapie-Adhärenz. In Deutschland ist die Behandlungsqualität in Bezug auf das Erreichen des Ziel-Blutdrucks im internationalen Vergleich besonders mangelhaft (Middeke 2008, Wolf-Maier et al. 2003). Dies hat enorme Auswirkungen auf die Inzidenz von Schlaganfällen und andere hypertensive Organschäden. In Deutschland sind von den nach konservativer Schätzung 15 Millionen Menschen mit hohem Blutdruck nur ca. 30% mit einer Monotherapie ausreichend therapiert (Lemmer et al. 2008, Löwel et al. 2006, Meisinger et al. 2006, Middeke 2008, Wang et al. 2007). Die Mehrzahl der Hypertoniepatienten braucht eine Kombinationstherapie zur Erreichung der Ziel-Blutdruckwerte (Abb. 1 und 2 der Stellungnahme). Die Datenlage für Reserve-Antihypertensiva, wie alpha-Rezeptorenblocker, Moxonidin, Clonidin, Dihydralazin u. a. ältere Substanzen ist sehr viel schlechter als für Aliskiren.

Stellungnahme

Middeke 2008 (Zitat 5: Middeke M. Mehr –aber immer noch zu wenig- kontrollierte Hypertoniker in Deutschland: Hinweise auf eine verbesserte Behandlungsqualität zwischen 1997 und 2005. Dtsch Med Wochenschr 2008;133:1286-87.)

Wolf-Maier et al. 2003 (Zitat 9: Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas JR, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. JAMA 2003;289:2363—2369.)

Lemmer et al. 2008 (Zitat 2: Lemmer B, Middeke M, Schaaf B, Eckes L. Prescribing practices and morning blood pressure control: results of a large-scale, primary-care study conducted in Germany. J Hum Hypertens 2008;22:295-297.)

Löwel et al. 2006 (Zitat 3: Löwel H, Meisinger C, Heier M et al. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2006;131: 2586-91.)

Meisinger et al. 2006 (Zitat 4: Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. J Hypertens 2006; 24:293-299.)

Wang et al. 2007 (Zitat 8: Wang Y, Alexander G, Stafford R. Outpatient Hypertension Treatment, Treatment Intensification, and Control in Western Europe and the United States. Arch Intern Med 2007; 167: 141-47.)

Beurteilung: Epidemiologische Untersuchungen und Analysen zur Versorgungssituation sind nicht Gegenstand des Therapiehinweises. Dies gilt ebenso für die vom Einwänder angesprochene Datenlage zu Reserve-Antihypertensiva.

Beschluss

Keine Änderung.

(50) Einwänd

Eine effektive Blutdrucksenkung reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Dies gilt für alle 5 Substanzgruppen (ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten), die für die initiale Monotherapie und für die Kombinationstherapie von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften empfohlen werden. Im direkten Vergleich ist Aliskiren Ramipril hinsichtlich der Effektivität sogar überlegen (Andersen et al. 2008).

Stellungnahme

Hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität durch eine effektive Blutdrucksenkung mit 5 Substanzgruppen benennt der Einwänder keine Quellen zur Unterstützung seiner Argumentation. Siehe zu diesem Aspekt auch Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva“.

Andersen et al. 2008 (Zitat 1: Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM; Ali Mohammed A. Jin J Keefe D L. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2008; 26:589-99.

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Beschluss

Keine Änderung.

(51) Einwand

Aliskiren senkt im Vergleich zum ACE-Hemmer die Ang I- und Ang II-Spiegel (Tab. 1 der Stellungnahme). Aliskiren neutralisiert die AT1-Rezeptorblocker-induzierte Erhöhung von Ang I und Ang II. Aliskiren überkompensiert den von anderen Antihypertensiva induzierten Anstieg der Plasma-Reninaktivität. Die Blockierung des RAAS mit Aliskiren bereits am Startpunkt ist ganz offensichtlich von Vorteil.

Stellungnahme

Der Einwänder führt zum Thema „Vorteil einer Blockierung des RAAS durch Aliskiren am Startpunkt“ eine Tabelle an, in der angegeben wird, ob Ang I, Ang II, Renin, PRA oder Aldosteron jeweils durch ACE-Hemmer, Sartan oder Aliskiren ansteigen oder abfallen. Quellenangaben zur Unterstützung dieses Einwandes finden sich nicht. Siehe zu diesem Aspekt auch Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Plasma-Renin-Aktivität“.

Beschluss

Keine Änderung.

(52) Einwand

Aliskiren hat weitere vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften:

- a) Aliskiren eignet sich aufgrund der Halbwertszeit von etwa 40 Stunden gut für die einmal tägliche Dosierung.
- b) Aliskiren wird vorherrschend als unveränderter Wirkstoff über den Stuhl ausgeschieden.
- c) Eine Dosisanpassung ist bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht nötig.
- d) Bei Aliskiren besteht ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.
- e) Aliskiren ist ein idealer Kombinationspartner mit anderen Antihypertensiva.
- f) Aliskiren hat keinen signifikanten Einfluss auf die Aktivität der Cytochrom P 450 Isoenzyme.

- g) Es gibt keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Aliskiren bei gesunden Probanden, die folgende Medikamente einnahmen: Acenocoumarol, Digoxin, Hydrochlorthiazid, Atorvastatin, Atenolol, Celecoxib, Cimetidin, Ramipril, Valsartan, Metformin oder Amlodipin.

Stellungnahme

Insgesamt benennt der Einwänder zu den Aussagen a-g keine Quellen.

Zu a) und c) Die Aussagen des Einwänders beziehen sich wohl auf die Fachinformation. Sie stehen nicht im Widerspruch zu Aussagen im Therapiehinweis.

Zu d) – g) Auch diese Aussagen sind ohne Quellenangabe gemacht. Hier ist auf die Angaben der Fachinformation zu verweisen.

Beschluss

Keine Änderung.

(53) Einwand

Aktuelle Langzeitdaten zu Aliskiren als Monotherapie und in Kombination zeigen die Überlegenheit der Substanz im Vergleich mit anderen Wirkstoffen (Andersen et al. 2008, Schmieder et al. 2009 (Circulation), Schmieder et al. 2009 (J Hypertens)).

Stellungnahme

Andersen et al. 2008 (Zitat 1: s.o.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 1.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 6: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term anti-hypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3.

Schmieder et al. 2009 (Zitat 7: Schmieder RE, Philipp T, Guerdiaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effec-

tively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2009; 27:1493-1501.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse. Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse ist nicht geeignet, um den blutdrucksenkenden Effekt einer Aliskiren-basierten Therapie im Vergleich zu einer HCTZ-basierten Therapie bei adipösen Hypertoniepatienten valide zu belegen.

Beschluss

Keine Änderung.

(54) Einwand

Die Forderung nach einer außerordentlichen Therapietreue der Patienten bei der Anwendung von Aliskiren hinsichtlich des Einnahmezeitpunktes ist nicht zu akzeptieren. Die Fachinformation zu Rasilez beinhaltet auch keinen entsprechenden Hinweis. Eine mangelhafte Therapie-Adhärenz ist unter der Therapie mit Aliskiren sogar weniger bedeutend als unter anderen Antihypertensiva mit kürzerer Halbwertszeit.

Stellungnahme

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH unter Abschnitt „Nachhaltige 24-Stunden-Blutdruckkontrolle“.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH: Änderung des Satzes auf Seite 3 des Therapiehinweises wie folgt:

~~„Patienten müssen außerordentlich therapietreu sein, da~~ Die Einnahme soll gemäß Zulassung **immer mit einer leichten Mahlzeit und** zur gleichen Tageszeit erfolgen ~~sein, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.“~~

**3.1.2.8 Prof. Dr. R. Schmieder, Nephrologie und Hypertensiologie,
Universitätsklinikum Erlangen (Stellungnahme vom 09.07.2009)**

(55) Einwand

Die Aussage im Therapiehinweis, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen von Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern oder Hydrochlorothiazid-Diuretika vergleichbar sei, ist nicht mehr korrekt (Schmieder et al., 2009). Die Bedeutung einer Blutdrucksenkung um 2 mm Hg bedeutet bereits eine 7%ige Reduktion der koronaren Mortalität und eine 10%ige Schlaganfallreduktion (Lancet, 2002). Die Datenbasis zum Therapiehinweis ist aufgrund des Recherchezeitpunktes 05. August 2008 veraltet.

Stellungnahme

Schmieder et al. 2009 (Zitat 1: aus der eingereichten Literatur: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach S, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: A 12-month randomized double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119:417-425.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 3

Schmieder et al. 2009 (Zitat 2: Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. Journal of hypertension 2009; 27:1493-1501.)

Beurteilung: Es handelt sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse. Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse ist nicht geeignet, um den blutdrucksenkenden Effekt einer Aliskiren-basierten Therapie im Vergleich zu einer HCTZ-basierten Therapie bei adipösen Hypertoniepatienten valide zu belegen.

Lancet 2002; 360:903-913 (Zitat 3: Lewington et al. for the prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 62 prospective studies. The Lancet 2002;360:1903-1913.)

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH, dort Zitat 10.

Zur berücksichtigten Datenbasis siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zu den Abschnitten „Blutdrucksenkung durch Aliskiren im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva“, „Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit“ sowie „Aktuelle Studienlage“.

Beschluss

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.