

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 11.11.2011

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>   | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....   | 5        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....   | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....   | 10       |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 11       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....  | 12       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 18       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 23       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 33       |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 5            |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....  | 6            |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 6            |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 7            |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 10           |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 10           |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 11           |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 15           |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 21           |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 24           |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....  | 25           |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                          | 27           |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....                  | 29           |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 31           |

## Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....                        | 8            |
| Abbildung 2: Metanalyse von Gupta et al. zum Vergleich von fixen mit entsprechenden freien Antihypertensiva-Kombinationen.....     | 14           |
| Abbildung 3: Metanalyse von Bangalore et al. zum Vergleich der fixen mit entsprechenden freien Antihypertensiva-Kombinationen..... | 15           |
| Abbildung 4: Assoziation einer besseren Compliance bei Antihypertensiva mit vermindertem Hospitalisierungsrisiko .....             | 17           |
| Abbildung 5: Assoziation zwischen Compliance und Outcomes bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus.....                   | 17           |
| Abbildung 6: Zielwertverfehlung bei antihypertensiv behandelten Patienten in Deutschland und anderen europäischen Ländern.....     | 19           |
| Abbildung 7: Mittlere Zahl der Antihypertensiva zur Erreichung des Blutdruckziels in verschiedenen Interventionsstudien .....      | 20           |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                         |
|------------------|--|
| ACE (I)          | Angiotensin Converting Enzym (Inhibitor) |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung  |
| Ang I bzw. II    | Angiotensin I bzw. II                    |
| ARB              | Angiotensin-Rezeptorblocker              |
| AT <sub>1</sub>  | Angiotensin I                            |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| DBD              | Diastolischer Blutdruck                  |
| DRI              | Direkter Renininhibitor                  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss              |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung          |
| P-gp             | P-Glykoprotein                           |
| HCT              | Hydrochlorothiazid                       |
| KI               | Konfidenzintervall                       |
| OR               | Odds Ratio                               |
| PRA              | Plasmareninaktivität                     |
| RAAS             | Renin-Angiotensin-(Aldosteron)-System    |
| RR               | Risk Ratio                               |
| SBD              | Systolischer Blutdruck                   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                         |
| SPA100           | Aliskiren/Amlodipin                      |

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Novartis Pharma GmbH            |
| <b>Anschrift:</b>                              | Roonstraße 25<br>90429 Nürnberg |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

|                      |  |  |
|----------------------|--|--|
| <b>Name:</b>         | Timo Wasmuth   | Daniela Freyer   |
| <b>Position:</b>     | Head Health Economics and Outcomes Research  | Manager Health Economics and Outcomes Research                                       |
| <b>Adresse:</b>      | Roonstraße 25<br>90429 Nürnberg  |  |
| <b>Telefon:</b>      | +49-911-273 12498  |  |
| <b>Fax:</b>          | +49-911-273 15498  |  |
| <b>E-Mail:</b>       | timo.wasmuth@novartis.com  |  |
| <b>Unterschrift:</b> |  |  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | <b>Novartis Europharm Ltd.</b>  |
| <b>Anschrift:</b>                              | <b>Wimblehurst Road<br/>Horsham<br/>West Sussex, RH12 5 AB<br/>United Kingdom</b> |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Wirkstoff:</b>  | <b>Aliskiren (als Hemifumarat)/Amlodipin (als Besilat)<br/>(fixe Kombination)</b>                 |
| <b>Markenname:</b> | <b>Rasilamlo<sup>®</sup></b>  |
| <b>ATC-Code:</b>   | <b>C09XA53 für fixe Kombination</b><br><br>Ergänzend:<br>Aliskiren: C09XA02<br>Amlodipin: C08CA01 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

**Aliskiren** ist ein oraler, lang wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Renininhibitor (DRI). Durch die direkte Hemmung des Enzyms Renin kontrolliert Aliskiren das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) direkt am Aktivierungspunkt und unterscheidet sich hierdurch von allen anderen RAAS-Hemmern. Es blockiert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I und senkt die Angiotensin I- und Angiotensin II-Spiegel sowie die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor (Alleinstellungsmerkmal (siehe Abbildung 1)).

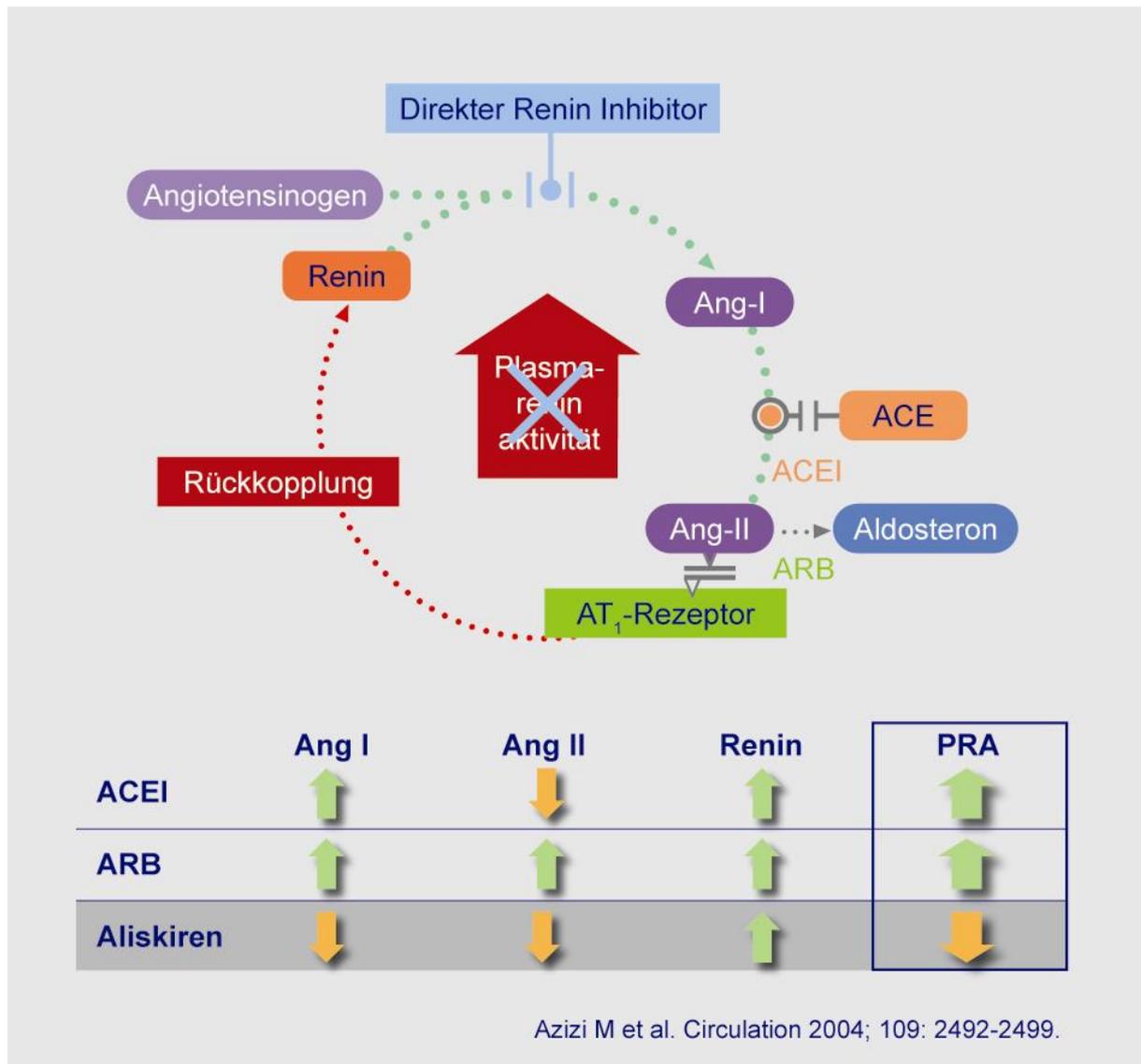


Abbildung 1: Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Amlodipin** ist ein lang wirksamer Calciumantagonist (Dihydropyridin-Derivat), der den Einstrom von Calciumionen über spannungsabhängige L-Typ-Kanäle in die kardialen und die vaskulären glatten Muskelzellen hemmt und so einen direkten relaxierenden Effekt auf die Gefäßmuskulatur ausübt.

Die **kombinierte Anwendung** beider Substanzen senkt den arteriellen Blutdruck über die Beeinflussung zweier komplementärer und effizienter Regulationssysteme (RAAS und Calciumeinstrom in glatte Gefäßmuskelzellen). Die gleichzeitige Verabreichung von Aliskiren wirkt einer kompensatorischen RAAS-Aktivierung entgegen, wodurch sich die Blutdrucksenkung beider Wirkstoffe addiert und die PRA vermindert wird. Die **fixe Kombination in einer Tablette** führt dabei durch die zu erwartende Verbesserung der Compliance/Adhärenz zu einer optimierten Behandlung, was auch verbesserte kardiovaskuläre Outcomes erwarten lässt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)   | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Fachinformation Rasilamlo: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. <sup>b</sup>  | 14. April 2011                | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.<br>b: Des Weiteren unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren: Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen. |                               |                                   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Für die Aliskiren/Amlodipin-Kombination:<br>Kein weiteres Anwendungsgebiet   |                               |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                        | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|------------------------|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung        |   |
| A                      | Essenzielle Hypertonie | Aliskiren/Amlodipin in freier Kombination       |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Aliskiren (Rasilez<sup>®</sup>) soll laut Therapiehinweis des G-BA vom 17. Dezember 2009 in der Monotherapie nur in einem eingeschränkten Anwendungsbereich verordnet werden, nämlich als Therapieoption bei ausgeschöpfter Therapie mit etablierten Antihypertensiva.

Die fixe Kombination aus Aliskiren und Amlodipin (Rasilamlo<sup>®</sup>) besitzt darüber hinaus ausschließlich die Zulassung als nachrangige Therapie (keine Initialbehandlung, Beschränkung auf „Non-Responder“ in Bezug auf Aliskiren bzw. Amlodipin, entsprechend der Zulassung). Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren und des Zulassungsstatus ergibt sich also für die Fixkombination Rasilamlo ein bezüglich der Patientenpopulation eingeschränktes Anwendungsgebiet. Die anderen auf dem Markt befindlichen fixen Antihypertensiva-Kombinationen können früher eingesetzt werden, entweder bereits in der Initialtherapie (first line) oder im zweiten Therapieschritt (second line, add-on). Rasilamlo weist also im Hinblick auf die Einschränkung seines Anwendungsgebietes einen Sonderstatus auf, den es mit keinem anderen Kombinationspräparat teilt.

Lediglich die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin unterliegt – bedingt durch die Anwendungseinschränkung durch den Therapiehinweis zu Aliskiren – ähnlichen Einschränkungen des Anwendungsgebiets. Vor diesem Hintergrund ist also die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rasilamlo die freie Kombination der beiden Substanzen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Medizinischer Nutzen von Rasilamlo:

Die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Herstellers zu Rasilamlo wurden berücksichtigt, unabhängig von den jeweils verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien. Diese Studien erfüllen vollumfänglich die von den Zulassungsbehörden vorgegebenen Standards für die klinische Prüfung von Antihypertensiva bzw. deren fixen Kombinationen. Sie belegen die starke zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung unter der Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Aliskiren bzw. Amlodipin. In der faktoriellen Studie SPA100A2305 wurden in den Kombinationsgruppen Effekte von SBD/DBD  $-20,6 (\pm 1,1 \text{ Standardfehler}) / -14,0 (\pm 0,7) \text{ mmHg}$  unter Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg bis hin zu  $-23,2 (\pm 1,0) / -16,5 (\pm 0,7) \text{ mmHg}$  unter Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg berichtet. Fast doppelt so viele Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie, die unter Aliskiren- oder Amlodipin-Monotherapie den Blutdruck-Zielwert (SBD/DBD  $<140/90 \text{ mmHg}$ ) nicht erreichten, erzielten diesen unter Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (SPA100A2303, SPA100A2304). In der ambulanten Blutdruckmessung über 24 Stunden wurde unter Rasilamlo in jeder Stunde über die gesamte Dosierungsperiode eine stärkere Blutdrucksenkung im Vergleich zu den Komponenten erreicht (Studie SPA100A2305). In den deskriptiven Subgruppenanalysen unter anderem zu Alter, Geschlecht, ethnischen Gruppen, Diabetes-/ Adipositas-Status und Ausgangsblutdruck wurden konsistente Effekte von Rasilamlo dokumentiert. Die Verträglichkeit von Rasilamlo war vergleichbar mit den Monotherapien: Zusätzlich zum bekannten Nebenwirkungsprofil der Einzelsubstanzen gab es unter der Kombinationstherapie keine weiteren medikamentenbezogenen unerwünschten Ereignisse.

### Medizinischer Zusatznutzen von Rasilamlo:

Der medizinische Zusatznutzen leitet sich aus dem Vergleich zwischen Rasilamlo als fixer Kombination und seinen Wirkstoffen in freier Kombination ab (siehe 1.4). Derzeit liegt noch keine Studie zu dieser Fragestellung vor. Deshalb wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Studien ab 1995 identifiziert, die in der Indikation essenzielle Hypertonie fixe Wirkstoffkombinationen mit den entsprechenden freien Kombinationen verglichen. Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

15 publizierten Studien sind mit Ausnahme zweier Studien retrospektive Kohortenstudien (Datenbankanalysen) mit bis zu 580.000 Patienten unter verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffkombinationen. Diese Studien sowie zwei darauf aufbauende Meta-Analysen (Gupta et al., 2010 und Bangalore et al., 2007) ergeben ein einheitliches Bild und belegen, dass die Compliance/Adhärenz unter fixen Wirkstoffkombinationen verbessert werden (um 21% (OR: 1,21; 95 %-KI: 1,03-1,43;  $p=0,02$  (Gupta, siehe Abbildung 2), bzw. um 24% (RR: 0,76; 95 %-KI: 0,71-0,81;  $p<0,0001$  (Bangalore, siehe Abbildung 3)). Einzelne Studien berichten zudem unter den fixen Kombinationen eine bessere Blutdrucksenkung bzw. höhere Raten der Zielwerterreichung, eine verringerte Zahl von Hospitalisierungen und niedrigere Behandlungskosten bei gleichbleibender Verträglichkeit und Sicherheit. In einer Studie konnte zusätzlich eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden.

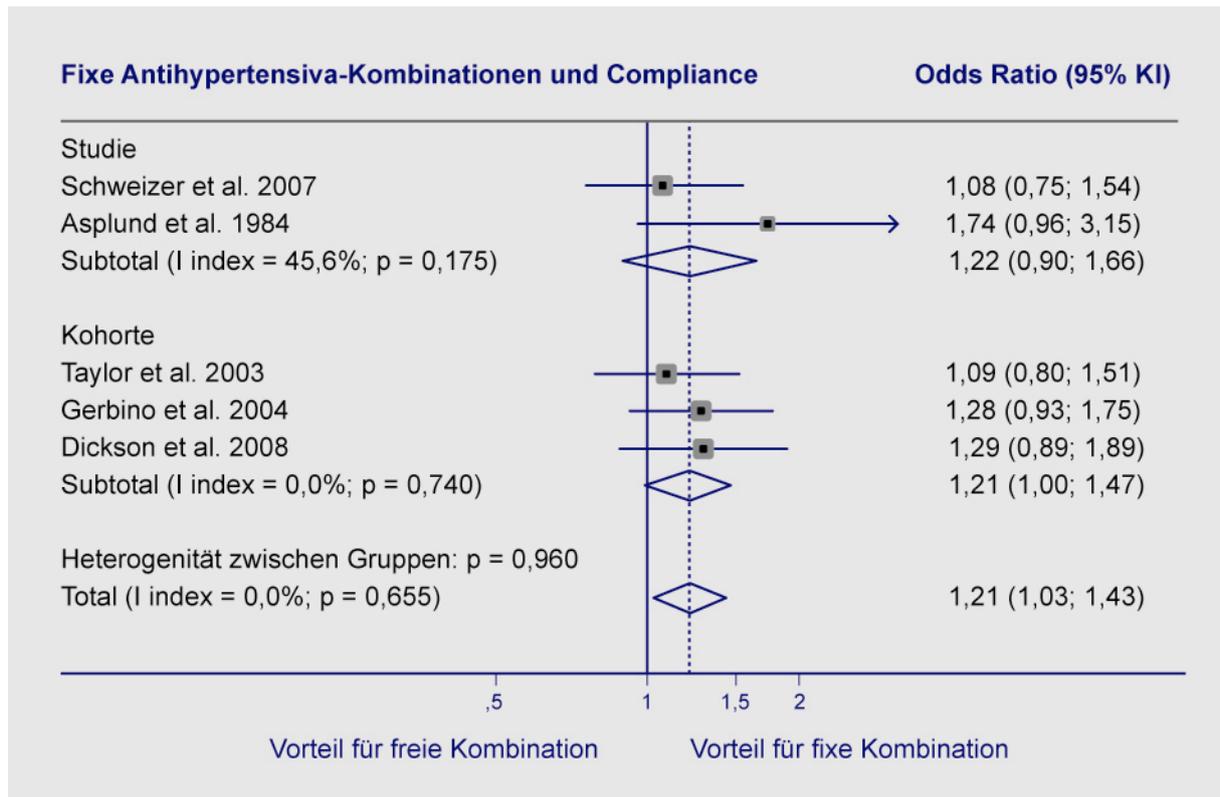


Abbildung 2: Metanalyse von Gupta et al. zum Vergleich von fixen mit entsprechenden freien Antihypertensiva-Kombinationen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Legende: Gupta et al. schlossen 15 Studien mit insgesamt 32.295 Patienten in die Metaanalyse ein. Hinsichtlich des Endpunkts Compliance konnten 5 Studien berücksichtigt werden. Die durchgezogene vertikale Linie bei 1 stellt die Nulllinie (Referenz) dar. Die grauen Kästchen zeigen das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) mit dem 95% Konfidenzintervall auf die einzelnen Studien bezogen. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt die mittlere OR hinsichtlich der Compliance (1,21): diese war somit bei Behandlung mit den fixen Kombinationen um 21% erhöht. Dieser mittlere Effekt zugunsten der fixen Kombination erreicht statistische Signifikanz (Konfidenzintervall schließt 1,0 nicht ein). Es fand sich kein Hinweis auf statistische Heterogenität.

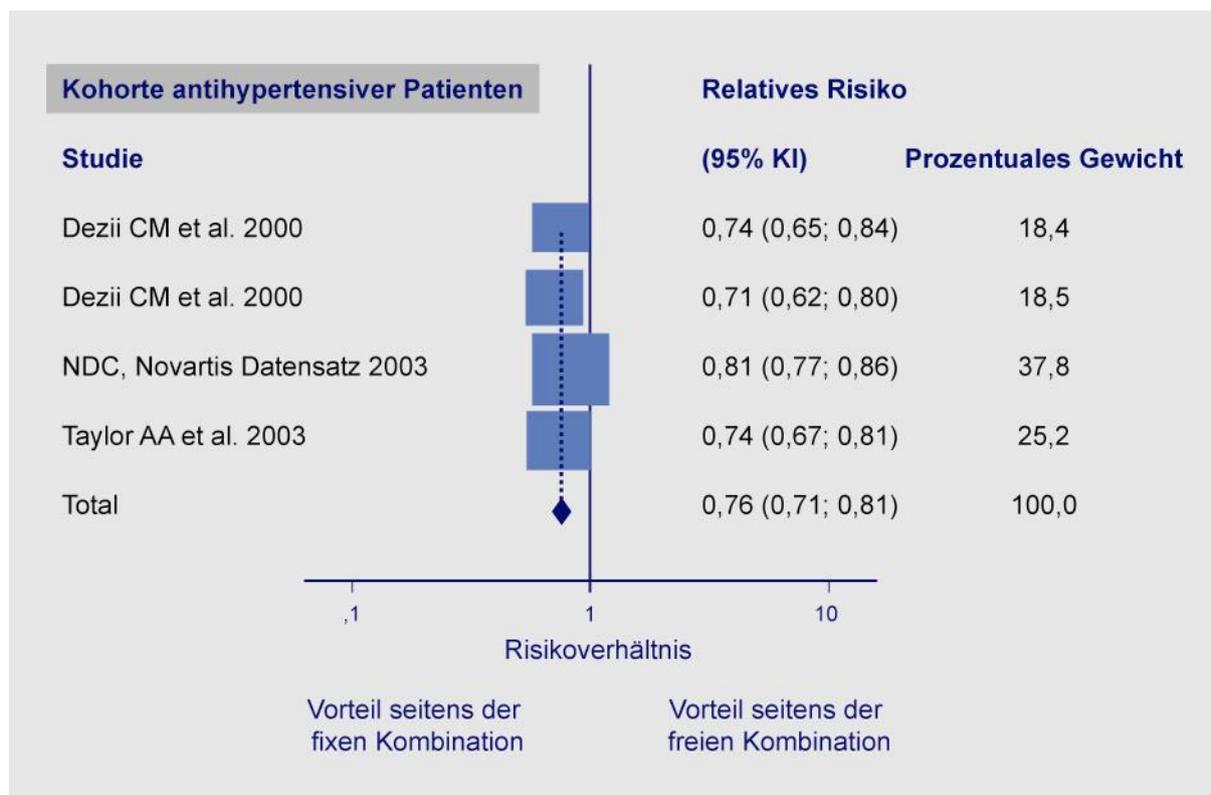


Abbildung 3: Metanalyse von Bangalore et al. zum Vergleich der fixen mit entsprechenden freien Antihypertensiva-Kombinationen<sup>2</sup>

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                 | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|------------------------|-----------------|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |   |
| A                      | Rasilamlo       | ja  |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Angabe „ja“ oder „nein“.

<sup>2</sup> Legende: Bangalore et al. schlossen 4 Studien mit insgesamt 17.175 Patienten in die Metaanalyse ein. Die durchgezogene vertikale Linie bei 1 stellt die Nulllinie (Referenz) dar. Die grauen Kästchen zeigen das Relative Risiko mit dem 95 %-Konfidenzintervall auf die einzelnen Studien bezogen. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt den mittleren Effekt (Relatives Risiko der Non-Compliance) von 0,76 in der Meta-Analyse. Dieser mittlere Effekt zugunsten der fixen Kombination erreicht statistische Signifikanz (Konfidenzintervall schließt 1,0 nicht ein). Es fand sich kein Hinweis auf statistische Heterogenität.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Aus dem Produktprofil von Rasilamlo, aus den Zulassungsstudien sowie den recherchierten Studien zur Compliance/Adhärenz unter verschiedenen fixen Kombinationen lässt sich ein **beträchtlicher** Zusatznutzen dieser fixen Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin) ableiten. Entsprechend der Definition der AM-NutzenV wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht.

Die zu erwartende Verbesserung der Compliance/Adhärenz unter Rasilamlo gegenüber der freien Kombination beträgt etwa 21-24 % (Ergebnisse der beiden Meta-Analysen). Einzelne Studien berichten zudem unter fixen Kombinationen eine bessere Blutdrucksenkung bzw. höhere Raten der Zielwerterreichung, eine verringerte Zahl von Hospitalisierungen und niedrigere Behandlungskosten, bei gleichbleibender Verträglichkeit und Sicherheit. Die Patienten haben durch die Therapie mit Rasilamlo deutliche Vorteile: In der Langzeittherapie ist durch die erhöhte Compliance/Adhärenz und die dadurch bewirkte dauerhafte Blutdrucksenkung eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zu erwarten (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5 (schwierig zu behandelnde Diabetiker)). Zudem lassen sich durch die Kombinationstherapie die Kosten für das Gesundheitswesen verringern.

Da in den Analysen der Subgruppen in den Zulassungsstudien (Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe, Diabetes-/Adipositas-Status, Ausgangsblutdruck) keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit von Rasilamlo gefunden wurden, ist der beschriebene Zusatznutzen für alle vom Zulassungsstatus und Therapiehinweis für Aliskiren abgedeckten Patientengruppen zu erwarten.

Aufgrund der Evidenzstufe und Qualität der vorliegenden Untersuchungen zur Compliance/Adhärenz und Persistenz einschließlich der in die Bewertung einbezogenen Meta-Analysen, kann der beträchtliche patientenrelevante Zusatznutzen der fixen Kombination Rasilamlo und Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der freien Kombination aus Aliskiren und Amlodipin, als gesichert angesehen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

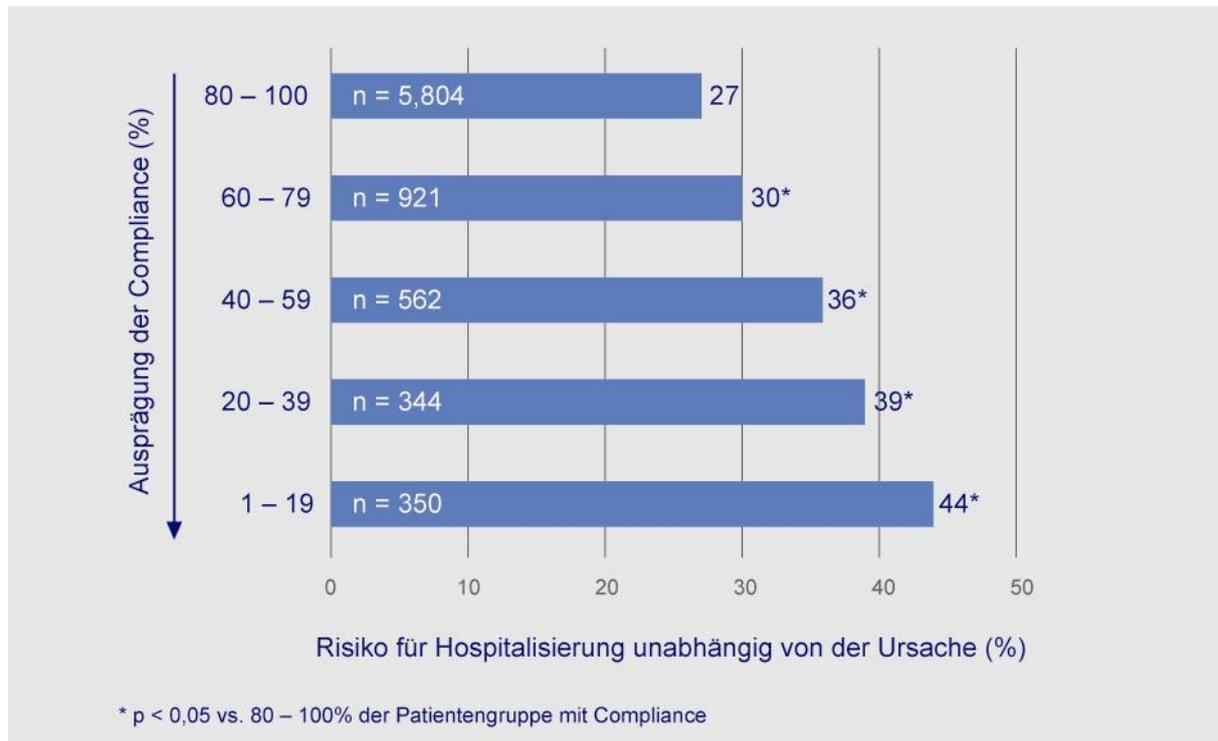


Abbildung 4: Assoziation einer besseren Compliance bei Antihypertensiva mit vermindertem Hospitalisierungsrisiko<sup>3</sup>

| Compliance Grenzwert | Sterblichkeit (OR [95% CI]) | Hospitalisierung (OR [95% CI]) |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| <50%                 | 2,16 (1,46-2,80)            | 2,02 (1,46-2,80)               |
| <60%                 | 2,07 (1,42-3,02)            | 1,56 (1,23-1,99)               |
| <70%                 | 2,09 (1,56-2,81)            | 1,62 (1,35-1,94)               |
| <80%                 | 1,58 (1,22-2,05)            | 1,44 (1,24-1,67)               |
| <90%                 | 1,57 (1,25-1,98)            | 1,45 (1,27-1,65)               |
| <100%                | 1,34 (1,07-1,68)            | 1,38 (1,23-1,56)               |

Abbildung 5: Assoziation zwischen Compliance und Outcomes bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Legende: Sokol et al. berichteten eine retrospektive Analyse einer populationsbasierten Kohorte von 137.277 Patienten. Das Risiko für eine Hospitalisierung jeglicher Ursache war bei hoher Compliance/Adhärenz im Vergleich zu schlechter Compliance deutlich vermindert.

<sup>4</sup> Legende: Patienten mit Hypertonie und gleichzeitigem Diabetes mellitus sind in der täglichen Praxis häufig (auch in Zulassungsstudien von Rasilamlo). Ho et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 11.532 Patienten einer Managed Care Organisation mit abnehmender Compliance ein signifikant erhöhtes Risiko für frühzeitiges Versterben bzw. für Hospitalisierung. Eine Zunahme der Compliance um 25 % war mit einer systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung um 1,0/1,2 mmHg assoziiert.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Laut Zulassung ist Rasilamlo angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zu beachten ist, dass sich unter Berücksichtigung des Therapiehinweises des G-BA für Aliskiren (siehe 1.4) (Patienten mit essenzieller Hypertonie, wenn erhöhter Blutdruck unter etablierten Antihypertensiva nicht normalisiert werden kann) eine deutlich kleinere Zielpopulation im Vergleich zum Wortlaut der Zulassung ergibt. Diese resultierende Zielpopulation (siehe Tabelle 1-5) entspricht gleichzeitig der Patientengruppe mit **therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Obwohl zahlreiche Medikamente aus 5 etablierten Wirkstoffgruppen zur Verfügung stehen, ist nach wie vor ein großer Teil der Patienten trotz bestehender Dauertherapie mit Antihypertensiva unzureichend eingestellt, d. h. der Blutdruckzielwert wird verfehlt (siehe Abbildung 6). Ein therapeutischer Bedarf für neue Substanzen bzw. deren Kombination mit bewährten Medikamenten lässt sich unter pharmakologisch-pathophysiologischen Aspekten ableiten (siehe Abbildung 7), aber auch unter Aspekten der Compliance/Adhärenz der Patienten.

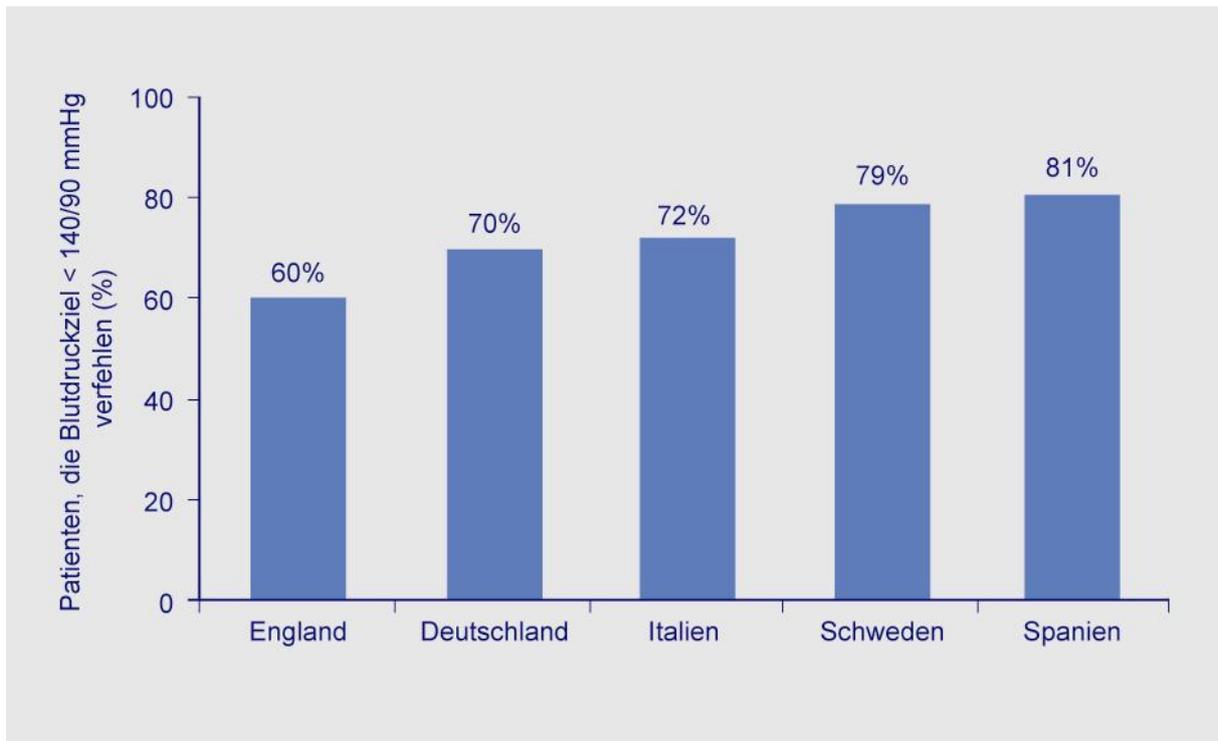


Abbildung 6: Zielwertverfehlung bei antihypertensiv behandelten Patienten in Deutschland und anderen europäischen Ländern<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Legende: Die Daten des Bundesgesundheits surveys 1997-1999 wurden für diesen internationalen Vergleich herangezogen. Von den behandelten Patienten mit Hypertonie erreichten in Deutschland nur 30% den systolischen/ diastolischen Blutdruck-Zielwert < 140/90 mmHg.

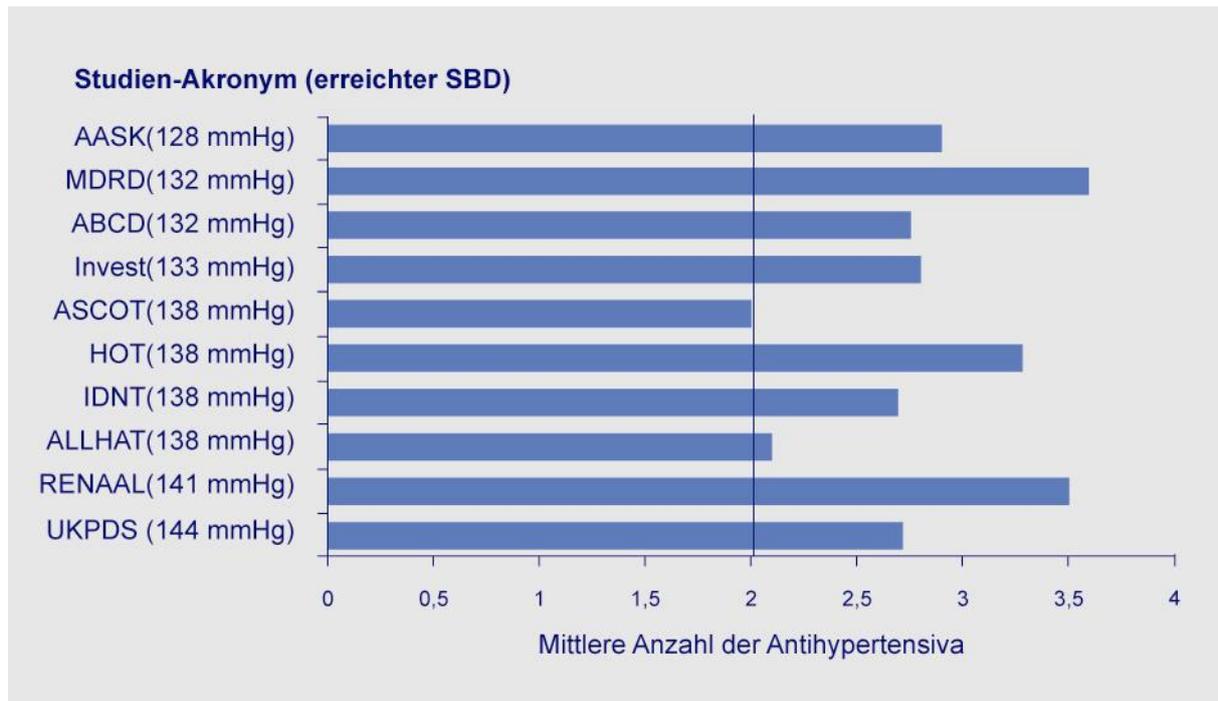


Abbildung 7: Mittlere Zahl der Antihypertensiva zur Erreichung des Blutdruckziels in verschiedenen Interventionsstudien<sup>6</sup>

Dieser Bedarf wird durch die Kombination Rasilamlo gedeckt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3):

Hinsichtlich des **Nutzens** erreichen durch die freie und fixe Kombination etwa 30 % mehr Patienten (unabhängig von Patientencharakteristika) den Zielblutdruck als unter den einzelnen Komponenten, die Blutdrucksenkung wird über das Dosierungsintervall aufrechterhalten, die Kombination ist gut verträglich.

Hinsichtlich des **Zusatznutzens** besteht der Bedarf, Aliskiren/Amlodipin als fixe Kombination verfügbar zu haben, da durch die Kombinationstherapie die Compliance/Adhärenz im Mittel um 21-24 % verbessert werden kann. In der Folge sind bessere Blutdrucksenkung bzw. höhere Raten der Zielwerterreichung, eine verringerte Zahl von Hospitalisierungen und niedrigere Behandlungskosten, bei gleichbleibender Verträglichkeit und Sicherheit, zu erwarten, wie zahlreiche Studien zum Vergleich von fixen versus freien Kombinationen in der Zusammenschau zeigten.

<sup>6</sup> *Legende: Hinsichtlich der Endpunktstudien siehe auch Legende zu dieser Abbildung in Modul 3 (dort Abbildung 3-1, Abschnitt 3.2.2).*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                        | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|------------------------|--|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung        |  |
| A   | Essenzielle Hypertonie | 74.000   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                        |  |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Bei der Ermittlung der Populationsgröße wurde die Prävalenz auf Basis der Zulassung für Rasilamlo unter Berücksichtigung des Therapiehinweises zu Aliskiren berechnet. Die Zielpopulation beruht somit neben der Zulassung auch auf dem Therapiehinweis und ist folglich deutlich kleiner als die Population, die im Rahmen der Zulassung für eine Behandlung mit Rasilamlo geeignet wäre. Die angegebene Patientenzahl spiegelt eine vollständige Marktabdeckung wider.

In der Analyse von IMS HEALTH GmbH & Co. OHG wird von 14,6 Millionen Patienten ausgegangen, die im Jahr 2009 mit Antihypertensiva behandelt wurden. Für die Behandlung mit Aliskiren (in der Monotherapie) kommen laut Therapiehinweis Patienten in Frage, deren Blutdruck mit den 5 etablierten Wirkstoffklassen nicht ausreichend eingestellt werden kann; dies sind rund 260.000 Patienten. Rund 86.000 Patienten sind nach Standard-Kombinationstherapie inklusive Aliskiren-Gabe nicht auf den Ziel-Blutdruck eingestellt und entsprechen damit der Zielpopulation für Rasilamlo. Bei einem GKV-Anteil von 86 % gehören ca. 74.000 GKV-Patienten zur Zielpopulation. Für Rasilamlo unterscheiden sich die GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht von den Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Da die Subgruppenanalysen in den Rasilamlo-Studien einen konsistenten Effekt hinsichtlich der Blutdrucksenkung bzw. Blutdrucknormalisierung ergaben, kann ein Zusatznutzen für alle Patienten erwartet werden, die eine Kombinationstherapie mit Rasilamlo erhalten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                        | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens   | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|------------------------|--|--|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung        |  |  |                                 |
| A                      | Essenzielle Hypertonie | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>a</sup> | <b>beträchtlich</b><br>Verbesserte Compliance/Adhärenz (um ca. 21 -24 %) bei Patienten unter fixer antihypertensiver Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit denselben Antihypertensiva in freier Kombination | 74.000                          |
| a: siehe Tabelle 1-5   |                        |  |  |                                 |

**1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (je Dosierung und Packungsgröße) | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (je Dosierung und Packungsgröße) |
|---|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |   |   |
| A   | Essenzielle Hypertonie  | Rasiamlo 150/5 mg 28 Filmtabletten<br>567,31                              | 41.980.940,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/5 mg 98 Filmtabletten<br>412,34                              | 30.513.160,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/10 mg 28 Filmtabletten<br>574,88                             | 42.541.120,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/10 mg 98 Filmtabletten<br>419,12                             | 31.014.880,00   |
|   | Essenzielle Hypertonie sowie mindestens eine der folgenden Komorbiditäten:  | Rasiamlo 300 /5 mg 28 Filmtabletten<br>630,93                             | 46.688.820,00   |
|   |   | Rasiamlo 300/5 mg 98 Filmtabletten<br>479,57                              | 35.488.180,00   |
|   |   | Rasiamlo 300/10 mg 28 Filmtabletten<br>638,62                             | 47.257.880,00   |
|   |   | Rasiamlo 300/10 mg 98 Filmtabletten<br>486,34                             | 35.989.160,00   |
|   | Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz <sup>b</sup> | Rasiamlo 150/5 mg 28 Filmtabletten<br>568,81                              | 42.091.940,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/5 mg 98 Filmtabletten<br>413,84                              | 30.624.160,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/10 mg 28 Filmtabletten<br>576,38                             | 42.652.120,00   |
|   |   | Rasiamlo 150/10 mg 98 Filmtabletten<br>420,62                             | 31.125.880,00   |
| Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz <sup>b</sup> | Rasiamlo 300 /5 mg 28 Filmtabletten<br>632,43                               | 46.799.820,00   |   |
|   | Rasiamlo 300/5 mg 98 Filmtabletten<br>481,07                                | 35.599.180,00   |   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |  |   |               |
|--|--|---|---------------|
|  |  | Rasiamlo 300/10 mg 28 Filmtabletten<br>640,12 | 47.368.880,00 |
|  |  | Rasiamlo 300/10 mg 98 Filmtabletten<br>487,84 | 36.100.160,00 |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Summe aus Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – mangels epidemiologischer Daten unter der restriktiven Annahme, dass diese für die <i>gesamte</i> Zielpopulation durchgeführt werden müssen.</p> |  |   |               |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| <b>Jahrestherapiekosten<br/>GKV insgesamt in Euro (je Dosierung und Packungsgröße)</b>  |            |                  |                      |
|---|------------|------------------|----------------------|
| Rasiamlo:   | Dosierung  | Packungsgröße    | Jahrestherapiekosten |
| Für Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>a</sup>  | 150/5 mg   | 28 Filmtabletten | 41.980.940,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 30.513.160,00        |
|   | 150/10 mg  | 28 Filmtabletten | 42.541.120,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 31.014.880,00        |
|   | 300 /5 mg  | 28 Filmtabletten | 46.688.820,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 35.488.180,00        |
|   | 300 /10 mg | 28 Filmtabletten | 47.257.880,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 35.989.160,00        |
| Für Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>a</sup> sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz <sup>b</sup>                     | 150/5 mg   | 28 Filmtabletten | 42.091.940,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 30.624.160,00        |
|   | 150/10 mg  | 28 Filmtabletten | 42.652.120,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 31.125.880,00        |
|   | 300 /5 mg  | 28 Filmtabletten | 46.799.820,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 35.599.180,00        |
|   | 300 /10 mg | 28 Filmtabletten | 47.368.880,00        |
|   |            | 98 Filmtabletten | 36.100.160,00        |
| <p>a: siehe Tabelle 1-5</p> <p>b: Summe aus Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – mangels epidemiologischer Daten unter der restriktiven Annahme, dass diese für die <i>gesamte</i> Zielpopulation durchgeführt werden müssen.</p> |            |                  |                      |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro          | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                           |  |   |  |
| A                      | Essenzielle Hypertonie                    | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup>   | Rasilamlo 150/5 mg<br>28 Filmtabletten<br>567,31  | 41.980.940,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/5 mg<br>98 Filmtabletten<br>412,34  | 30.513.160,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/10 mg<br>28 Filmtabletten<br>574,88 | 42.541.120,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/10 mg<br>98 Filmtabletten<br>419,12 | 31.014.880,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 300/5 mg<br>28 Filmtabletten<br>630,93  | 46.688.820,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 300/5 mg<br>98 Filmtabletten<br>479,57  | 35.488.180,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 300/10 mg<br>28 Filmtabletten<br>638,62 | 47.257.880,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 300/10 mg<br>98 Filmtabletten<br>486,34 | 35.989.160,00                              |
|                        | Essenzielle Hypertonie mit Komorbiditäten | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten:<br><br>Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder | Rasilamlo 150/5 mg<br>28 Filmtabletten<br>568,81  | 42.091.940,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/5 mg<br>98 Filmtabletten<br>413,84  | 30.624.160,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/10 mg<br>28 Filmtabletten<br>576,38 | 42.652.120,00                              |
|                        |   |  | Rasilamlo 150/10 mg<br>98 Filmtabletten<br>420,62 | 31.125.880,00                              |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |  |                               |   |               |
|---|--|-------------------------------|---|---------------|
|   |  | Herzinsuffizienz <sup>c</sup> | Rasilamlo 300/5 mg<br>28 Filmtabletten<br>632,43  | 46.799.820,00 |
|   |  |                               | Rasilamlo 300/5 mg<br>98 Filmtabletten<br>481,07  | 35.599.180,00 |
|   |  |                               | Rasilamlo 300/10 mg<br>28 Filmtabletten<br>640,12 | 47.368.880,00 |
|   |  |                               | Rasilamlo 300/10 mg<br>98 Filmtabletten<br>487,84 | 36.100.160,00 |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: siehe Tabelle 1-5</p> <p>c: Summe aus Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – mangels epidemiologischer Daten unter der restriktiven Annahme, dass diese für die gesamte Zielpopulation durchgeführt werden müssen.</p> |  |                               |   |               |

Für Rasilamlo unterscheiden sich die GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht von den Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, weshalb die Zahlenangaben in Tabelle 1-11, Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13 identisch sind. Da laut Therapiehinweis Rasilamlo erst als späte Therapieoption empfohlen wird und die Kombination erst nach unzureichender Therapie mit Aliskiren bzw. Amlodipin verwendet wird, sind ausweislich der Analyse von IMS Health ca. 74.000 GKV-Patienten mögliche Anwender des Präparats.

*Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| <b>Jahrestherapiekosten<br/>GKV insgesamt in Euro (je Dosierung und Packungsgröße)</b>   |                       |                                   |                                       |
|--|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Rasilamlo:<br><br>Für Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>a</sup>   | Dosierung<br>150/5 mg | Packungsgröße<br>28 Filmtabletten | Jahrestherapiekosten<br>41.980.940,00 |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 30.513.160,00                         |
|  | 150 /10 mg            | 28 Filmtabletten                  | 42.541.120,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 31.014.880,00                         |
|  | 300 /5 mg             | 28 Filmtabletten                  | 46.688.820,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 35.488.180,00                         |
|  | 300 /10 mg            | 28 Filmtabletten                  | 47.257.880,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 35.989.160,00                         |
| Rasilamlo:<br><br>Für Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>a</sup> sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten:<br>Diabetes und/oder<br>Nierenerkrankungen und/oder<br>Herzinsuffizienz <sup>b</sup> | Dosierung<br>150/5 mg | Packungsgröße<br>28 Filmtabletten | Jahrestherapiekosten<br>42.091.940,00 |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 30.624.160,00                         |
|  | 150/10 mg             | 28 Filmtabletten                  | 42.652.120,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 31.125.880,00                         |
|  | 300 /5 mg             | 28 Filmtabletten                  | 46.799.820,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 35.599.180,00                         |
|  | 300 /10 mg            | 28 Filmtabletten                  | 47.368.880,00                         |
|  |                       | 98 Filmtabletten                  | 36.100.160,00                         |
| a: siehe Tabelle 1-5   |                       |                                   |                                       |
| b: Summe aus Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – mangels epidemiologischer Daten unter der restriktiven Annahme, dass diese für die gesamte Zielpopulation durchgeführt werden müssen.  |                       |                                   |                                       |

Für Rasilamlo unterscheiden sich die GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht von den Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und das Arzneimittel ist nur in dem Anwendungsgebiet der essenziellen Hypertonie zugelassen. Deshalb unterscheiden sich die Zahlenangaben in Tabelle 1-11, Tabelle 1-12, Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 nicht.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten in der GKV stellen die maximalen Erwartungen bei vollständiger Potentialausschöpfung dar. Rasilez HCT, die Kombination von Aliskiren und Hydrochlorothiazid, stellt eine weitere Rasilez-Kombination dar, die im Februar 2009 in den Markt eingeführt wurde. Da auch für diese Rasilez-Kombination der Therapiehinweis Anwendung findet, sind die Patientenpopulationen vergleichbar. In 2009 lagen die GKV-Kosten für Rasilez HCT bei rund 3,6 und 2010 bei rund 10,5 Mio. €; eine ähnliche Entwicklung wird für Rasilamlo angenommen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Kosten für die GKV fallen auf Grund der Marktrücknahme von Rasilamlo faktisch nicht mehr an. Das Produkt wurde am 01. September 2011 außer Vertrieb genommen und ist seit dem 01. Oktober 2011 auch nicht mehr verkehrsfähig.

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                        | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie)                 | Bezeichnung der Population / Patientengruppe   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro<br>(je Dosierung und Packungsgröße) | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (je Dosierung und Packungsgröße) |
|------------------------|------------------------|--|--|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung        |  |  |  |   |
| A                      | Essenzielle Hypertonie | Freie Kombination:<br>Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>28 Filmtabletten | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> | 557,80   | 41.277.200,00   |
|                        |                        |  |  | 410,14   | 30.350.360,00   |
|                        |                        | Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>28 Filmtabletten                      | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> | 565,88   | 41.875.120,00   |
|                        |                        |  |  | 417,33   | 30.882.420,00   |
|                        |                        | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>28 Filmtabletten                       | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> | 621,02   | 45.955.480,00   |
|                        |                        |  |  | 477,33   | 35.322.420,00   |
|                        |                        | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>28 Filmtabletten                      | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> | 629,10   | 46.553.400,00   |
|                        |                        |  |  | 484,52   | 35.854.480,00   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |  |  |        |               |
|--|--|--|--------|---------------|
| Essenzielle Hypertonie mit Komorbiditäten <sup>c</sup> | Freie Kombination:<br>Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>28 Filmtabletten | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> sowie mindestens eine der folgenden Komorbiditäten:<br>Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz | 559,30 | 41.388.200,00 |
|  | Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>98 Filmtabletten                       |  | 411,64 | 30.461.360,00 |
|  | Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>28 Filmtabletten                      | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> sowie mindestens eine der folgenden Komorbiditäten:<br>Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz | 567,38 | 41.986.120,00 |
|  | Aliskiren 150 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>98 Filmtabletten                      |  | 418,83 | 30.993.420,00 |
|  | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>28 Filmtabletten                       | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> sowie mindestens eine der folgenden Komorbiditäten:<br>Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz | 622,52 | 46.066.480,00 |
|  | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 5 mg<br>98 Filmtabletten                       |  | 478,83 | 35.433.420,00 |
|  | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>28 Filmtabletten                      | Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren <sup>b</sup> sowie mindestens eine der folgenden   | 630,60 | 46.664.400,00 |
|  | Aliskiren 300 mg<br>Amlodipin 10 mg<br>98 Filmtabletten                      |  | 486,02 | 35.965.480,00 |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
|   |  |  | Komorbiditäten:<br>Diabetes und/oder<br>Nierenerkrankungen<br>und/oder<br>Herzinsuffizienz |  |  |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: siehe Tabelle 1-5</p> <p>c: Summe aus Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – mangels epidemiologischer Daten unter der restriktiven Annahme, dass diese für die gesamte Zielpopulation durchgeführt werden müssen.</p> |  |  |  |  |  |

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Aus der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan ergeben sich zusammenfassend die folgenden Hinweise und Risikominimierungsmaßnahmen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Bei Herzinsuffizienz, Angioödem in der Anamnese, Natrium- oder Volumenmangel, eingeschränkter Nierenfunktion, Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie und Nierenarterienstenose, moderaten P-gp-Inhibitoren sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht bei der Anwendung von Rasilamlo angezeigt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei älteren Patienten (>65 Jahre) sowie bei Kindern und Jugendlichen ist wegen fehlender Daten ebenfalls Vorsicht angezeigt.

Die Behandlung mit Rasilamlo ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Angioödem unter Aliskiren in der Anamnese, im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester, bei gleichzeitiger Anwendung von potenten P-gp-Inhibitoren, bei schwerer Hypotonie, Schock, Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes und hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die Behandlung mit Rasilamlo ist beim Auftreten von schwerer und persistenter Diarrhö, Angioödem und Nierenversagen sofort zu beenden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die folgenden Risiken und Wechselwirkungen wurden bei der Anwendung von Rasilamlo bzw. den beiden Komponenten identifiziert:

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Wichtige identifizierte Risiken</b></p> <p>Hypotonie<br/>Peripheres Ödem<br/>Diarrhö<br/>Angioödem<br/>Hyperkaliämie<br/>Nierenfunktionsstörung einschließlich erhöhtem Serum-Kreatinin</p> | <p><b>Identifizierte Wechselwirkungen</b></p> <p>Furosemid<br/>Potente P-gp-Inhibitoren: Ciclosporin A und Itraconazol<br/>Moderate P-gp-Inhibitoren: Ketoconazol und Verapamil</p> |
| <p><b>Wichtige potentielle Risiken</b></p> <p>Kolorektale Hyperplasie</p>   | <p><b>Mögliche Wechselwirkungen</b></p> <p>Andere moderate oder potente P-gp-Inhibitoren</p>  |

Folgende Pharmakovigilanzaktivitäten wurden initiiert: Informationen aus der Spontanerfassung und Daten aus klinischen und Postmarketing-Studien zu Diarrhö, Angioödem, Hyperkaliämie, kolorektaler Hyperplasie und ischämischer Kolitis werden routinemäßig ausgewertet und gezielt anhand eines Fragebogens/einer Checkliste verfolgt. Letzteres gilt auch für berichtete Schwangerschaften. Fallberichte, die möglicherweise eine ischämische Kolitis beschreiben, werden durch ein externes Expertengremium beurteilt. Außerdem werden epidemiologische Untersuchungen durchgeführt, um die Häufigkeit einer ischämischen Kolitis in einer mit antihypertensiven Medikamenten behandelten Population zu untersuchen. Alle relevanten Fälle von kolorektaler Hyperplasie werden zusätzlich von einem unabhängigen Überwachungsgremium (Data Monitoring Committee) geprüft. Die Studie SPP100E2337 liefert Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Aliskiren. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen Aliskiren und Furosemid werden in der Studie SPP100A2255 genauer analysiert. Im Rahmen des Pediatric Investigational Plan werden Studien zur Hypertoniebehandlung in der pädiatrischen Population mit Aliskiren 3,125 mg durchgeführt.