

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

Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Essenzielle Hypertonie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	59
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kategorielle Einteilung der Blutdruckwerte	15
Tabelle 3-2: Empfehlungen in Leitlinien zu fixen Antihypertensiva-Kombinationen	20
Tabelle 3-3: Studien zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland	21
Tabelle 3-4: Inzidenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland 2011 bis 2016.....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (46).....	28
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	47
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung der relevanten Patientengruppen für Rasilamlo gemäß Zulassung und gemäß Therapiehinweis	9
Abbildung 2: Zielwertverfehlung bei antihypertensiv behandelten Patienten in Deutschland und anderen europäischen Ländern	17
Abbildung 3: Mittlere Zahl der Antihypertensiva zur Erreichung des Blutdruckziels in verschiedenen Interventionsstudien	18
Abbildung 4: Prävalenz der gesicherten Arzt diagnose Hypertonie, nach Altersgruppen und Geschlecht (DETECT-Studie).....	24
Abbildung 5: Prävalenz der gesicherten Arzt diagnose Hypertonie, nach Altersgruppen und Geschlecht (SHIP- bzw. KORA-2000-Studien im Vergleich).....	24
Abbildung 6: Auswahl geeigneter Patienten für die Therapie mit Aliskiren bzw. Rasilamo ..	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE (I)	Angiotensin Converting Enzym (Inhibitor)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
API	Ärzte für Allgemeinmedizin/Praktische Ärzte/ Internisten
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
AT ₁	Angiotensin I
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BD	Blutdruck
BGS	Bundesgesundheitsurvey
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Maximalkonzentration
CYP	Cytochrom (P450)
DA	Dokumentationsanalyse
DBD	Diastolischer Blutdruck
DDD	Defined Daily Dose
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation - Targets and Essential Data for Commitment and Treatment
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society for Cardiology
ESH	European Society for Hypertension
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition

HCT	Hydrochlorothiazid
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HYDRA	Hypertension and Diabetes Screening and Awareness
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	intravenös
JNC	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
NHAMCS	National Ambulatory Medical Care Survey
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (USA)
NSAIDs	Nichtsteroidale Antiphlogistika
P-gp	P-Glykoprotein
PhVWG	Pharmacovigilance Working Party
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
PRA	Plasma-Reninaktivität
SBD	Systolischer Blutdruck
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
SPA100	Aliskiren/Amlodipin
SPP100	Aliskiren
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das Kombinationspräparat Rasilamlo (Aliskiren plus Amlodipin in fixer Kombination) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie die entsprechende freie Kombination der beiden Wirkstoffe.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 04.07.2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-05-15-D-007). Der G-BA bestimmte in diesem Beratungsgespräch eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp als Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer kann unter den ACE-Hemmern zwischen den Wirkstoffen Ramipril, Enalapril und Lisinopril und unter den Kalziumantagonisten zwischen den Wirkstoffen Amlodipin und Nitrendipin wählen (1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

1. Die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin haben jeweils eine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Behandlung der essenziellen Hypertonie“.

Für Rasilamlo müssen drei Subpopulationen betrachtet werden: Laut Fachinformation ist Rasilamlo „angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ (2). Somit ergeben sich aus dem Zulassungsstatus zwei Subpopulationen: Patienten, die auf Aliskiren als Monotherapie nicht angesprochen haben und Patienten, die auf Amlodipin als Monotherapie nicht angesprochen haben. Allerdings muss man für Rasilamlo noch eine dritte Subpopulation betrachten und zwar diejenige, die aus Patienten besteht, die entsprechend des Therapiehinweises für Aliskiren behandelt werden.

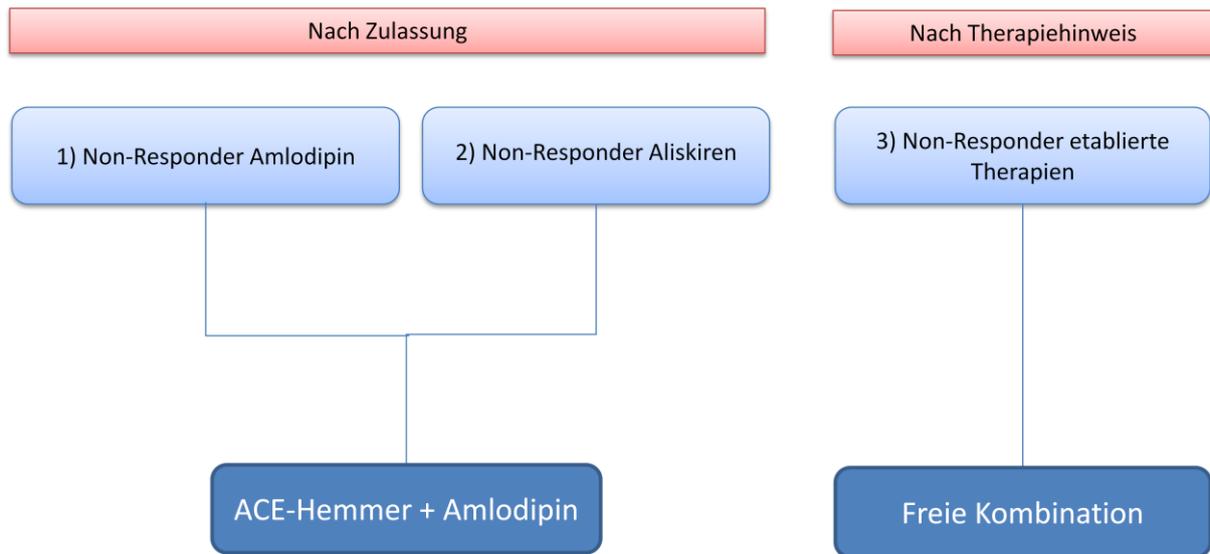


Abbildung 1: Darstellung der relevanten Patientengruppen für Rasilamlo gemäß Zulassung und gemäß Therapiehinweis

Für die Subpopulation eins und zwei macht die Fachinformation von Rasilamlo keine Angaben, zu welchem Zeitpunkt im Therapiealgorithmus die Monotherapie bzw. die Umstellung auf die Kombination stattfindet. Die im Folgenden sogenannten Non-Responder auf Aliskiren und Amlodipin, die als add-on ein Amlodipin oder Aliskiren erhalten, machen derzeit ungefähr 12.200 bzw. 20.200 Patienten aus, davon sind 10.500 bzw. 17.400 in der GKV versichert (Hochrechnung anhand des Anteils der GKV-Versicherten (86 %, gerundet auf ganze Hunderter) an der deutschen Bevölkerung) (3).

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Rasilamlo die Kombination aus einem ACE-Hemmer (Ramipril, Enalapril, Lisinopril) und einem Kalziumantagonisten (Amlodipin oder Nitrendipin) vorgegeben (siehe Abschnitt 3.1.2). Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wird von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers unter der Voraussetzung, dass sich die Zielpopulation entsprechend der Zulassung tatsächlich wie oben beschrieben, aus diesen beiden Subpopulationen (Non-Responder Amlodipin bzw. Non Responder-Aliskiren) zusammensetzt, anerkannt. Dem steht jedoch entgegen, dass mit der freien Kombination aus ACE-Hemmer (Ramipril, Enalapril, Lisinopril) und Amlodipin derzeit 809.700 GKV-Patienten behandelt werden, welches im Verhältnis zu den Patientenzahlen aus Subpopulation 1 und 2 einem Anteil von 96,6 % entspricht. Dies zeigt, dass die Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt werden (Subpopulation 1 und 2), mit 3,45 % einem sehr kleinen Anteil entsprechen und im Versorgungsalltag nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen.

Aufgrund des Therapiehinweises zu Aliskiren, der die Zielpopulation über den Non-responder-Status hinaus zusätzlich einschränkt (nähere Erläuterung in den folgenden zwei Abschnitten), muss aber darüber hinaus noch eine dritte Subpopulation definiert werden, bei

der die ACE-Hemmer/Kalziumantagonist-Kombination aufgrund des Therapiealgorithmus nach Therapiehinweis nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann.

Laut Definition des Therapiehinweises des G-BA vom 17. Dezember 2009, an den der behandelnde Arzt rechtlich gebunden ist, könnte Aliskiren lediglich „für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, [...] eine Therapieoption darstellen.“ (4).

Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren und des Zulassungsstatus ergibt sich also auch für die Fixkombination Rasilamlo ein bezüglich der Patientenpopulation eingeschränktes Anwendungsgebiet. Im Vergleich zu Aliskiren in der Monotherapie kann es noch enger gefasst sein (Beschränkung auf „Non-Responder“ in Bezug auf Aliskiren bzw. Amlodipin, entsprechend der Zulassung). Über dieses eingeschränkte Anwendungsgebiet definiert sich die Zielpopulation für Rasilamlo.

Da es weiterhin kein anderes auf dem Markt befindliches Antihypertensivum gibt, das einer vergleichbaren Einschränkung unterworfen ist, wie dies bei Aliskiren durch den Therapiehinweis der Fall ist, wird vom pharmazeutischen Unternehmer nach wie vor die freie Kombination aus Aliskiren und Amlodipin für die Subpopulation 3 als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich die Zielpopulation aus dem Zulassungsstatus und dem Therapiehinweis definiert. In der Praxis ist diese Zielpopulation trotz der Einschränkung durch den Therapiehinweis mit geschätzten 74.000 Patienten deutlich größer als die beiden Subpopulationen, die sich allein aus der Zulassung errechnen lassen.

Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass sich in der Praxis die Zielpopulation für Rasilamlo im Wesentlichen aus dem Therapiehinweis und nur in geringerem Umfang aus der Zulassung definiert. Deswegen wird die Zielpopulation aus dem Therapiehinweis auch im vorgelegten Dossier herangezogen und folglich auch die freie Kombination aus den beiden Einzelsubstanzen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden auch die weiteren vorgegebenen Kriterien wie folgt berücksichtigt:

2. Das Kriterium „nichtmedikamentöse Therapie“ trifft für das zu bewertende Arzneimittel nicht zu. Die Behandlung mit Aliskiren und Amlodipin ist im Rahmen der GKV erbringbar.

3. Die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin wurde bislang nicht durch den G-BA bewertet. Allerdings wurde der patientenrelevante Nutzen von etablierten Antihypertensiva einschließlich Calciumantagonisten (wie Amlodipin) in der Monotherapie auf der Grundlage des IQWiG-Berichts A05-09 (5) vom G-BA bereits festgestellt. Auch für Aliskiren in der Monotherapie (Rasilez) hat bereits gemäß §92 Abs. 2 SGB V eine Nutzenbewertung vom G-

BA stattgefunden: Im Therapiehinweis vom 17. Dezember 2009 folgende Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise gegeben:

„Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen.“ (4)

Der Begriff „etablierte Antihypertensiva“ wird im Therapiehinweis nicht näher erläutert, aber entsprechend der aktuellen europäischen und deutschen Leitlinien zur Behandlung des Bluthochdrucks sind üblicherweise 5 Gruppen von Antihypertensiva gemeint: Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorantagonisten, Betablocker und Calciumantagonisten (6;7). Medikamente aus diesen 5 Gruppen werden auf vielfältige Weise miteinander kombiniert, vor allem als 2-er Kombinationen, seltener als 3-er-, 4-er- oder 5-er-Kombinationen.

Zulasten der GKV soll Aliskiren in der Monotherapie in einem eingeschränkten Anwendungsbereich verordnet werden, da es entsprechend den Empfehlungen des G-BA als nachrangige Therapieoption bei ausgeschöpfter Therapie mit etablierten Antihypertensiva Verwendung findet.

Die fixe Kombination aus Aliskiren und Amlodipin besitzt ausschließlich die Zulassung als „add-on“ (bzw. second-line) Therapie, wenn unter den Einzelkomponenten Aliskiren oder Amlodipin keine ausreichende Einstellung des Blutdrucks erzielt werden kann (keine Initialbehandlung) (2). Wie unter Punkt 1 bereits beschrieben ist die Anwendung von Rasilamlo zusätzlich durch den Therapiehinweis für Aliskiren eingeschränkt. Über dieses eingeschränkte Anwendungsgebiet definiert sich die Zielpopulation für Rasilamlo.

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 Indikationsgebiets. Vor diesem Hintergrund ist also die zweckmäßige Vergleichstherapie für die fixe Kombination Rasilamlo die freie Kombination der beiden Substanzen.

Direkte klinische Vergleichsstudien (fixe versus freie Kombination von Aliskiren/Amlodipin) liegen nicht vor. Allerdings gibt es zahlreiche Befunde aus Studien in verschiedenen Indikationen – insbesondere essenzielle Hypertonie – zum Stellenwert und Nutzen von verschiedenen fixen Kombinationspräparaten im Vergleich zur jeweiligen freien Kombination. Der Zusatznutzen dieser fixen Kombination resultiert aus einer verbesserten Compliance/Adhärenz der betroffenen Patienten, ein Effekt, der in verschiedenen Endpunkten dokumentiert werden konnte. Studien, die zu diesem Thema im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche gefunden wurden, sind in Modul 4 Abschnitt 4.3. des Dossiers aufgeführt.

4. Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination gehören nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Hierbei ist zu beachten, dass eine Vielzahl von Kombinationen von Antihypertensiva (mit verschiedenen Wirkmechanismen) verfügbar ist und eingesetzt wird. Die 5 etablierten Antihypertensiva-Klassen werden in der klinischen Praxis sehr häufig miteinander kombiniert (8), wobei auf Ebene der Einzelsubstanzen vielfältige freie Kombinationen darstellbar sind.

5. Hinsichtlich der freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin wurde nur für letztere Substanz ein Festbetrag festgesetzt. Zu Aliskiren als bisher einzigem zugelassenen Vertreter der Reninantagonisten gibt es keine Alternative, die in die vorliegende Betrachtung aufgenommen werden könnte.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Informationsschaffung für Abschnitt 3.1 „Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wurde in Anwendung der vorgegebenen Kriterien auf Seite 6f die folgende Vorgehensweise gewählt:

Ad 1. Der Zulassungsstatus von Amlodipin und von Aliskiren zur Behandlung der essenziellen Hypertonie ist evident. Novartis ist Hersteller beider Produkte (Amlodipin als Generikum) und insofern vollumfänglich über diesen Aspekt informiert.

Ad 2. Zur Prüfung der Frage, ob nicht-medikamentöse Therapien als zweckmäßige Therapie in Frage kommen, wurden etablierte Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie herangezogen. Um relevante (deutschsprachige) Leitlinien für Deutschland zu finden, wurde die Leitlinien-Suche (Suchmaske unter <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) verwendet. Unter dem Suchbegriff „Hypertonie“ wird die Leitlinie der Deutschen Hochdruckliga Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Registrierungsnummer: 046-001, Entwicklungsstufe: S2, angezeigt (6). Diese Leitlinie wiederum wurde, wie dort auf Seite 5 explizit ausgeführt, „auf dem Boden der aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC)“ verfasst (7).

Beide Leitlinien (DHL und ESC/ESH) verweisen darauf, dass nicht-medikamentöse Therapieansätze wie salzarme Diät und vermehrte Bewegung nur bei einem kleinen Anteil der Patienten zum Therapieerfolg führt (6;7). Insofern wurden nicht-medikamentöse Therapien nicht weiter als Option verfolgt.

Ad 3. Anschließend erfolgte eine Recherche auf der Website des G-BA zur Klärung der Frage, ob der G-BA bereits für Amlodipin, Aliskiren oder der freien Kombination beider

Substanzen bereits einen patientenrelevanten Nutzen darstellte. Hierbei wurde die Suchmaske auf der G-BA Website unter <http://www.g-ba.de/informationen/> verwendet, und die Begriffe „Amlodipin“ sowie „Aliskiren“ eingegeben. Unter dem Stichwort Amlodipin fanden sich 17 Treffer (Recherche am 19.09.2011), allerdings kein Dokument, das den patientenrelevanten Nutzen von Amlodipin direkt beschreibt. Hierzu wurde auf die frühere Nutzenbewertung des IQWiG „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie“ zurückgegriffen (5), die über die Internet-Seite des IQWiG abrufbar ist. Hingegen findet sich bei der analogen Recherche zu Aliskiren (Monotherapie) 22 Treffer, darunter 8 Beschlüsse und 5 Richtlinien. Die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Aliskiren vom 17. Dezember 2009 (4) ist hierbei das wesentliche Dokument: Entsprechend §92 Abs. 2 Satz 3 SGBV findet im Therapiehinweis eine „[...] Bewertung des therapeutischen Nutzens [...]“ statt.

Ad 4. Um festzustellen, ob die Vergleichstherapie „freie Kombination aus Amlodipin und Aliskiren“ nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehört, wurden die einschlägigen Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie herangezogen (Deutsche Hochdruckliga (6) und ESC (7)). Während Calciumantagonisten wie Amlodipin in beiden Leitlinien als eine von mehreren Standardoptionen für die Behandlung der Hypertonie dargestellt werden, wird Aliskiren in beiden Leitlinien nur erwähnt, nicht aber bewertet. Eine solche Bewertung findet sich aber im Update der ESC-Leitlinien (9).

Ad 5. Novartis bringt beide Medikamente in Verkehr (Amlodipin und Aliskiren), und es ist keine weitere Recherche hinsichtlich der Festbetragsklassifikation von Amlodipin erforderlich. Amlodipin wurde vom G-BA hinsichtlich eines Festbetrags klassifiziert in „Calciumantagonisten Gruppe 1“ (siehe Bekanntmachungen des Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Bekanntmachung [1049 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage 2 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AMR) vom 15. November 2005 (10)). Für Aliskiren liegt keine Klassifikation hinsichtlich des Festbetrags vor.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung zum Dossier 2011-05-15-D-007. 2011 Aug.
- (2) Novartis Pharma GmbH. Rasilamlo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April

- (3) IMS Health. Dokumentation zur IMS© Disease Analyzer Analyse 2. Analyse erstellt im Auftrag von Novartis Pharma GmbH. Stand Oktober 2011.
- (4) Bundesministerium fuer Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV [1440 A] : Therapiehinweis zu Aliskiren, vom 17. Dezember 2009. Quelle: Bundesanzeiger Nr. 56 (S. 1326) vom 14.4.2010. [2010 Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1046/2009-12-17-AMR4-Aliskiren_BAnz.pdf. (aufgerufen am 30. März 2011).
- (5) IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie (A05-09). Abschlussbericht vom 15.07.2009. [last updated 2009] Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf. (aufgerufen am 31.01.2011).
- (6) Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Heidelberg, 2008. [last updated 2008] Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf. (aufgerufen am 04. Mai 2011).
- (7) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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). Eur Heart J 2007;28(12):1462-536.
- (8) Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, Lehnert H, Hofler M, Unger T, et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. Eur J Clin Pharmacol 2004;60(2):135-42.
- (9) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009 Nov;27(11):2121-58.
- (10) Bundesministerium fuer Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aenderung der Anlage 2 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsaerztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AMR) [1049A] vom 15. November 2005. Quelle: Bundesanzeiger Nr. 31 (S. 922) vom 14.02.2006. [last updated 2006] Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-246/2005-11-15-AMR-2_Stufe_2.pdf (aufgerufen am 12. Oktober 2011).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die arterielle Hypertonie (Erhöhung des Blutdrucks im großen Kreislauf, Bluthochdruck) ist einer der wesentlichen behandelbaren Risikofaktoren für Gefäßschäden, vor allem in der zerebralen, koronaren, und renalen Zirkulation. Atherosklerotische Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung oder Schlaganfall gehören seit vielen Jahren auch in Deutschland zu den führenden Ursachen für frühzeitige Mortalität und Morbidität (1). Die essenzielle Hypertonie, die in der Regel erst jenseits des 30. Lebensjahres manifest wird, ist eine multifaktorielle Erkrankung, die oft in Zusammenhang mit weiteren Manifestationen des metabolischen Syndroms auftritt (Adipositas, pathologische Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie). Die Diagnose „essenzielle Hypertonie“ wird gestellt, wenn bei mindestens zwei Gelegenheitsblutdruckmessungen jeweils an 2-3 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 140 mmHg systolisch (SBD) und/ oder ≥ 90 mmHg diastolisch (DBD) ohne bekannte organische Ursache vorliegen (2). Nach den Messwerten erfolgt die Einteilung in verschiedene Kategorien (2;3):

Tabelle 3-1: Kategorielle Einteilung der Blutdruckwerte

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	< 120 und	<80
normaler Blutdruck	120–129 und/oder	80–84
hoch-normaler Blutdruck	130–139 und/oder	85–89
Hypertonie		
milde Hypertonie (Grad 1)	140–159 und/oder	90–99
mittlere Hypertonie (Grad 2)	160–179 und/oder	100–109
schwere Hypertonie (Grad 3)	≥ 180 und/oder	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Quellen: Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga bzw. der ESC/ESH (2;3)

Eine Reihe von epidemiologischen Studien belegte eine enge Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Risiko für Schlaganfall bzw. koronare Ereignisse (4) sowie den

Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Blutdrucksenkung und der Reduktion solcher Ereignisse (5). Allerdings hängt die Ereignisrate vom kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten ab, weshalb die aktuellen Leitlinien der ESC und der Deutschen Hochdruckliga die Behandlungsempfehlungen auf das Risiko des Patienten und nicht nur auf den Blutdruckwert stützen (2;3).

Hierbei werden die Bezeichnungen „leicht erhöhtes, mäßig erhöhtes, stark erhöhtes oder sehr stark erhöhtes Risiko“ verwendet, um ein ungefähres absolutes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung über die folgenden 10 Jahre von <15 %, 15-20 %, 20-30 % bzw. >30 % (nach den Kriterien der Framingham-Studie) (2;6) oder ein absolutes Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung von <4 %, 4-5 %, 5-8 % bzw. >8 % (SCORE-Projekt) abzuschätzen (2;7). Dieser Risikostratifikation liegen vielfältige Risikofaktoren (erhöhter SBD/DBD, höheres Alter, Rauchen, Dyslipidämie, koronare Ereignisse in der Familienanamnese, Adipositas etc.), Endorganschäden (linksventrikuläre Hypertrophie, Atherosklerose im Ultraschall, Mikroalbuminurie etc.), manifester Diabetes mellitus und klinisch manifeste kardiovaskuläre (zerebrovaskuläre, koronare, peripher arterielle) Erkrankungen zugrunde.

Das primäre Ziel der Behandlung von Hypertonikern ist die maximale langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos (2). Dieses Ziel erfordert, dass neben der Behandlung des erhöhten Blutdrucks alle anderen therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren identifiziert werden und die entsprechende Behandlung eingeleitet wird (2;3). Bei allen Hypertonikern sollte der Blutdruck mindestens auf Werte <140/90 mmHg gesenkt werden. Lebensstilveränderungen wie Einstellung des Rauchens, Gewichtsreduktion, Bewegung oder Einschränkung der Kochsalzzufuhr sind immer Teil der Therapie, werden aber oft auf die Dauer nicht befolgt und reichen bei den meisten Patienten nicht zur Normalisierung erhöhter Blutdruckwerte aus (2).

In aller Regel benötigen Patienten mit essenzieller Hypertonie eine Dauertherapie mit Antihypertensiva. Hierbei stützen sich die Empfehlungen auf zahlreiche große randomisierte Studien, die eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität belegten (5). Fünf Hauptklassen von Antihypertensiva sind in Form einer Mono- oder einer Kombinationstherapie geeignet zur Einleitung der antihypertensiven Behandlung und zur Dauertherapie, nämlich Thiaziddiuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT₁-Antagonisten. Allerdings sollten Beta-Blocker, Diuretika und insbesondere ihre Kombination nach Möglichkeit bei Patienten mit metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus bzw. hohem Risiko für die Manifestation eines Diabetes vermieden werden (2).

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 3.1.2) (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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Obwohl zahlreiche Medikamente aus fünf 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 2).

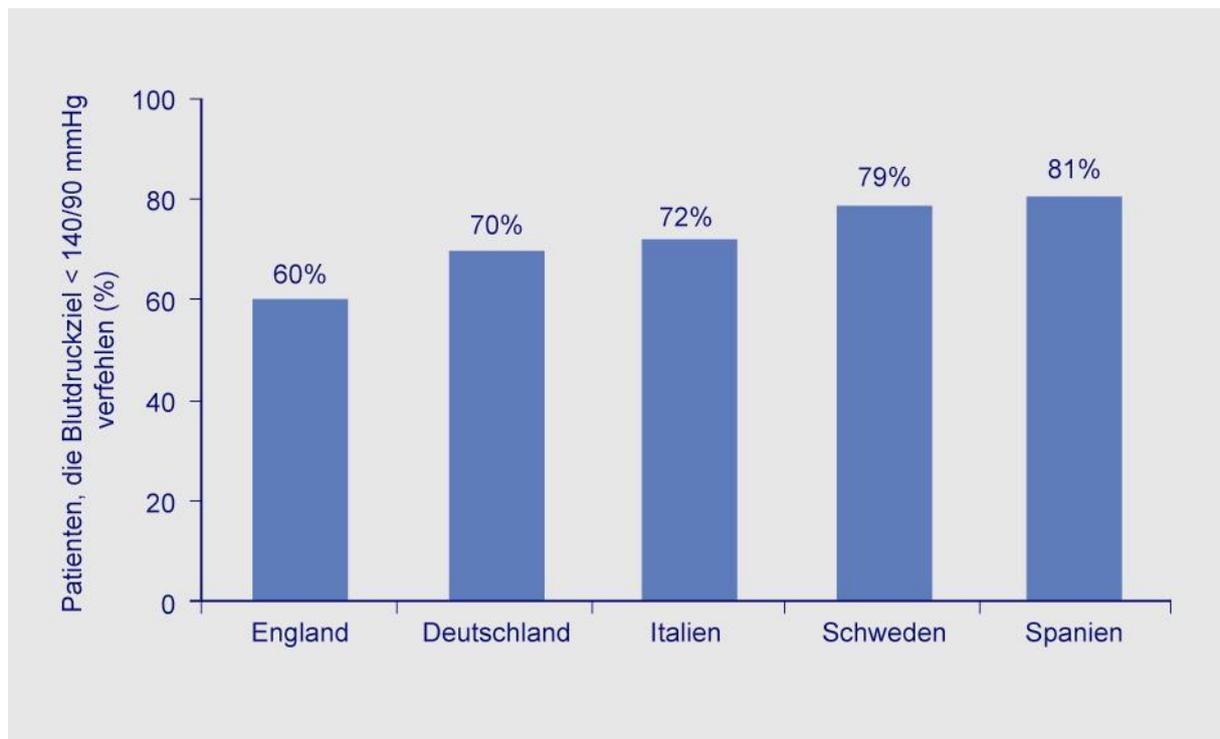


Abbildung 2: Zielwertverfehlung bei antihypertensiv behandelten Patienten in Deutschland und anderen europäischen Ländern

Quelle: 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 modifiziert (8)

Daraus lässt sich ein therapeutischer Bedarf für neue Substanzen bzw. deren Kombination mit bewährten Medikamenten unter pharmakologisch-pathophysiologischen Aspekten (Nutzen) aber auch unter Aspekten der Compliance/Adhärenz (Zusatznutzen) der Patienten ableiten (siehe auch Abbildung 3).

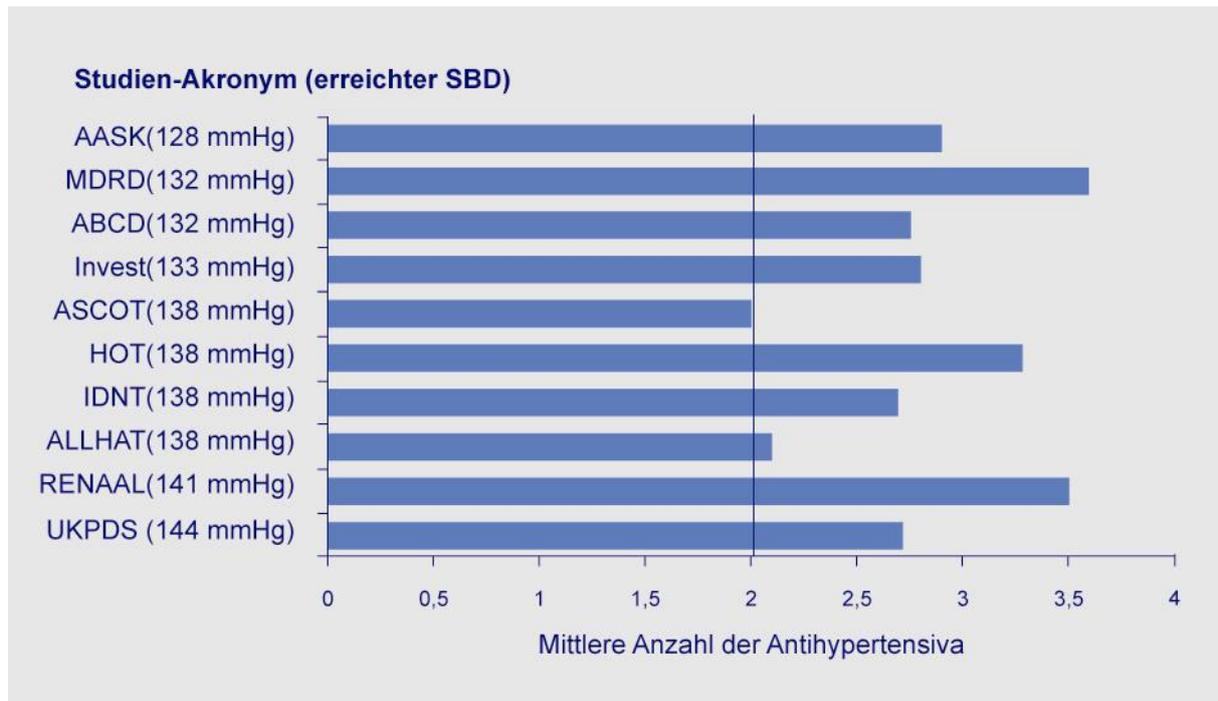


Abbildung 3: Mittlere Zahl der Antihypertensiva zur Erreichung des Blutdruckziels in verschiedenen Interventionsstudien

Quelle: Endpunktstudien zum systolischen Blutdruck (SBD); Abbildung modifiziert (9;10), siehe auch (11).

Nutzen von Rasilamlo

1. Das systemische Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine physiologisch zentrale Rolle als Effektorsystem in der akuten Regulation des peripheren Widerstandes und der Natrium- und Wasserhomöostase (12). Konventionelle Antihypertensiva bieten eine unvollständige RAAS-Kontrolle. Patientengruppen mit nachweislichem Nutzen durch RAAS-Hemmung zeigen noch immer signifikante verbleibende kardiovaskuläre Ereignisraten („Residualrisiko“), was auf die inkomplette Hemmung des Systems zurückgeführt wird (13). Diese Patienten könnten von einer kompletten Kontrolle des RAAS sowie dem Zusatz von Calciumantagonisten (und Diuretika) profitieren, die bekanntlich die Wirksamkeit von RAAS-wirksamen Substanzen verstärken.

Mehrere Ergebnisstudien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Plasmapreninaktivität (PRA) und kardiovaskulären Ereignissen im gesamten kardiovaskulären Erkrankungskontinuum und bei verschiedenen Patientenpopulationen. Die meisten Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz (unter anderem eine Substudie des Valsartan Heart Failure Trial) zeigen eine Assoziation zwischen erhöhter PRA und klinischen Ereignissen (14-16). Auch in anderen Populationen durchgeführte Studien (z. B. Patienten mit koronarer Herzkrankheit, anderen stabilen Gefäßerkrankungen und/oder Diabetes mellitus) kommen zu dem Schluss, dass PRA

ein unabhängiger Risikomarker für klinische Ereignisse bzw. kardiovaskuläre Mortalität ist (17-19). Diese und weitere Studien umfassen einen Datensatz von circa 25.000 Patienten, der eine Verbindung zwischen PRA und unerwünschten kardiovaskulären Ergebnissen herstellt. In einer weiteren Untersuchung mit 1.114 Patienten konnte außerdem eine Verbindung zwischen PRA und unerwünschten renalen Ergebnisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit gezeigt werden (20).

Die Anwendung von ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorblockern verursacht einen kompensatorischen Anstieg von Angiotensin I, Angiotensin II und der Plasminogenaktivität (21). Aliskiren ist der einzige RAAS-Blocker, der die PRA zusätzlich zu Angiotensin I und Angiotensin II reduziert (21;22). Der Zusatz von Aliskiren überkompensiert den Anstieg der PRA, der unter Amlodipin allein beobachtet wird, und führt damit zu einer Gesamtreduktion der PRA.

2. Unabhängig von der Auswahl der Medikation ist bei vielen Patienten eine Kombinationstherapie erforderlich: In klinischen Prüfungen, wie der Hypertension Optimal Treatment (HOT)-Studie, erreichte unter einer Monotherapie nur ein Viertel der Patienten den Zielblutdruck (DBD <80 mmHg) (23), und 20-30 % der Patienten benötigen drei oder mehr Arzneimittel (24). Der Bedarf für eine Kombinationstherapie ist bei Hochrisikopatienten sogar noch größer. In der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Studie benötigten 69 % der Patienten mit Diabetes zwei oder mehr Antihypertensiva, um einen SBD <140 mmHg zu erreichen; 39 % der Patienten benötigten drei oder mehr Medikamente (25).

Zusatznutzen von Rasilamlo

Empfehlungen der Fachgesellschaften. Von den Fachgesellschaften (Deutsche Hochdruckliga, JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) und ESH (European Society for Hypertension)/ESC (European Society of Cardiology) liegen explizite Empfehlungen zur Verwendung von fixen Kombinationen vor, die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst werden.

Tabelle 3-2: Empfehlungen in Leitlinien zu fixen Antihypertensiva-Kombinationen

Fachgesellschaft	Originaltext bzw. deutsche Übersetzung des englischen Originaltexts	Quellenangabe (Nr.)
Deutsche Hochdruckliga (Leitlinien 2008)	„Eine Reihe von Präparaten mit fester Kombination von Antihypertensiva in einer Tablette steht für die Hochdrucktherapie zur Verfügung. Diese Kombinationspräparate sollten nach Möglichkeit eingesetzt werden, wenn bei einem Patienten die wirksamen und verträglichen Dosen von Kombinationspartnern ermittelt sind. Dieses Vorgehen vermindert die Zahl der einzunehmenden Tabletten und erhöht dadurch die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme.“	(2)
Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7 2003)	„Die meisten Patienten benötigen 2 oder mehr Antihypertensiva, um ihr Blutdruckziel zu erreichen. (...) Der Einsatz von Fixdosis-Kombinationen kann die Behandlungskosten reduzieren; (...)“	(11)
European Society for Cardiology (ESH/ESC 2007)	„Fixe Kombinationen mit zwei Medikamenten können das Therapieschema vereinfachen und die Compliance fördern.“	(3)
European Society for Cardiology (ESH/ESC 2009)	„Wenn immer möglich, sollte den fixen Kombinationen (in 1 Tablette) der Vorzug gegeben werden, weil die Vereinfachung der Behandlung Vorteile hinsichtlich der Therapiecompliance bieten kann.“	(26)

Überlegungen zum Therapiealgorithmus. Aliskiren bzw. Kombinationen mit Aliskiren werden auf der Grundlage des Therapiehinweises des G-BA erst spät im Therapiealgorithmus eingesetzt. Deshalb ist es sehr wichtig, dass zu diesem Zeitpunkt nicht noch weitere Einzelsubstanzen als separate Medikamente, sondern nur noch Kombinationspräparate zum Therapieschema hinzugefügt werden. Andernfalls würden diese mit potenziell vielen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen behafteten und daher schwer zu behandelnden Patienten durch eine erhöhte Tablettenzahl weiter belastet, was mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Abnahme der Compliance und/oder Persistenz führen würde. Diese schwierig zu behandelnde Patientenpopulation profitiert am meisten von fixen Kombinationen im Hinblick auf die Compliance und/oder Persistenz, aber auch aufgrund des unmittelbaren „Medical Needs“: Bei Hochrisikopatienten sind die Folgen von verminderter Compliance viel gravierender als bei Patienten mit niedrigem Risiko (27;28).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den letzten 15 Jahren wurden fünf umfangreiche klinisch-epidemiologische Studien aus Deutschland veröffentlicht, die die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland detailliert beschreiben (Gesamtzahl Patienten n=114.250): Bundesgesundheitsurvey (BGS), Study of Health in Pomerania (SHIP), Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-2000), Hypertension and Diabetes Screening and Awareness Study (HYDRA), und Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation - Targets and Essential Data for Commitment and Treatment (DETECT).

Diese Erhebungen unterscheiden sich hinsichtlich der regionalen Abdeckung (SHIP und KORA-2000 sind nicht repräsentativ für Gesamtdeutschland), Beschränkungen der Zielpopulation (Allgemeinbevölkerung bzw. Hausarztpatienten) und den verwendeten Definitionen von Hypertonie (z. B. Arzt diagnose, Einschluss von Patienten mit Grenzwerten, Einschluss von Patienten mit Hypertonie nach Selbstauskunft), weshalb die berichteten Prävalenzen der Hypertonie beträchtlich variieren. Die wesentlichen Ergebnisse zur Prävalenz der Hypertonie aus diesen Studien sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Studien zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland

Erstautor, Studie, Publikationsjahr, Quelle	Population (n)	Erhebungszeitraum	Prävalenz der Hypertonie	Erläuterung
Thamm, Bundesgesundheitsurvey BGS), 1999 (29)	Freiwillige aus der Allgemeinbevölkerung (7.101 Personen, 18-79 Jahre)	1998	Männer: 50,3 % Grenzwert: 15,8 % Hypertonie: 29,7 % Kontrollierte Hypertonie: 4,8 % Frauen: 42,1 % Grenzwert: 9,3 % Hypertonie: 26,9 % Kontrollierte Hypertonie: 5,9 % Keine Angabe der Gesamtprävalenz (d. h. Männer und Frauen kombiniert) Insgesamt Anstiege des Blutdrucks mit zunehmendem Lebensalter (keine prozentualen Angaben nach Altersklassen in Publikation).	Grenzwert (borderline): SBD 140-149 mmHg und/ oder DBD 90-94 mmHg. Hypertonie: SBD > 149 mmHg und/oder DBD > 94 mmHg. Kontrollierte Hypertonie: Antihypertensiva und SBD ≤ 149 mmHg und DBD ≤ 94 mmHg. Prozentangaben gewichtet wegen Abweichung der Stichprobe von der Allgemeinbevölkerung.

Erstautor, Studie, Publikationsjahr, Quelle	Population (n)	Erhebungszeitraum	Prävalenz der Hypertonie	Erläuterung
Wolf-Maier, Bundesgesundheitsurvey mit neuer Auswertung 2003 (30)	Freiwillige aus der Allgemeinbevölkerung. Re-Analyse der Bundesgesundheitsurvey - Daten bei 35-74-Jährigen.	1998	Hypertonie: 55,3 % Männer: 60,2 % Frauen: 50,3 % Hypertoniker, mit Antihypertensiva behandelt: 26,0 %	Deutscher Datensatz (BGS) erhoben in 1998. Hypertonie definiert als SBD/DBD \geq 140/90 mmHg oder Behandlung mit Antihypertensiva. Höchste Prävalenz der Hypertonie in Deutschland im Vergleich zu Finnland, Schweden, England, Spanien, Italien, Kanada und USA.
Pittrow, "Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation - Targets and Essential Data for Commitment and Treatment" (DETECT) 2007 (31)	Unselektierte Patienten in hausärztlicher Versorgung (55.518 Personen ab 18 Jahren, dokumentiert in 3.188 Praxen)	2003	Hypertonie: 35,5 % Männer: 38,3 % Frauen: 33,6 % Altersverteilung: siehe Abbildung 4.	Hypertonie definiert als gesicherte Arzt diagnose (ohne Grenzfälle). Prozentangaben gewichtet anhand der regionalen Verteilung der Ärzte im Bundesgebiet.
Sharma;Pittrow „Hypertension and Diabetes Screening and Awareness Study" (HYDRA) 2004 (32;33)	Unselektierte Patienten in hausärztlicher Versorgung (45.125 Personen ab 18 Jahren, dokumentiert in 1.912 Praxen)	2001	Hypertonie nach Arzt diagnose Gesamt: 38,8 % Männer: 41,3 % Frauen: 37,1 % Hypertonie nach NHANES-Definition: Gesamt: 50,4 % Männer: 54,9 % Frauen: 47,5 % Zunahme der Prävalenz im höheren Alter.	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-Definition: SBD/DBD \geq 140/90 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva, unabhängig von der Arzt diagnose.

Erstautor, Studie, Publikationsjahr, Quelle	Population (n)	Erhebungszeitraum	Prävalenz der Hypertonie	Erläuterung
Löwel, SHIP (Study of Health in Pomerania), 2006 (34)	Freiwillige aus Allgemeinbevölkerung in Nordost-Deutschland im Alter von 20-79 Jahren in den Städten Greifswald, Stralsund und Anklam sowie in 29 umgebenden Städten und Gemeinden (n=4.310)	1997-2001	Hypertonie Gesamtprävalenz: nicht berichtet Männer: 57 % (KI 54 – 59 %) Frauen: 32 % (KI 30 – 35 %) Zunahme der Prävalenz im höheren Alter. Altersverteilung:siehe Abbildung 5.	Analyse wurde beschränkt auf 3.042 Patienten im Alter von 25-64 Jahren (damit Vergleich mit KORA-2000 möglich). Hypertonie definiert als SBD/DBD $\geq 140/\geq 90$ mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva und/oder wenn Patienten angaben, Hypertoniker zu sein. Prävalenzdaten sind altersstandardisiert.
Löwel, KORA-2000, 2006 (34)	Freiwillige aus Allgemeinbevölkerung im Raum Augsburg im Alter von 25-74 Jahren (n=4.261)	1999-2001	Hypertonie Gesamtprävalenz: nicht berichtet Männer: 36 % (KI 34–38 %) Frauen: 23 % (KI 21–25 %) Zunahme der Prävalenz im höheren Alter. Altersverteilung:siehe Abbildung 5.	Analyse beruht auf 3.464 Patienten im Alter von 25-64 Jahren (zum Vergleich mit SHIP). Hypertonie definiert als SBD/DBD $\geq 140/\geq 90$ mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva, und/oder wenn Patienten angaben, Hypertoniker zu sein. Prävalenzdaten sind altersstandardisiert.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit, was in den beiden folgenden Abbildungen (aus DETECT sowie SHIP/KORA-2000) dargestellt wird.

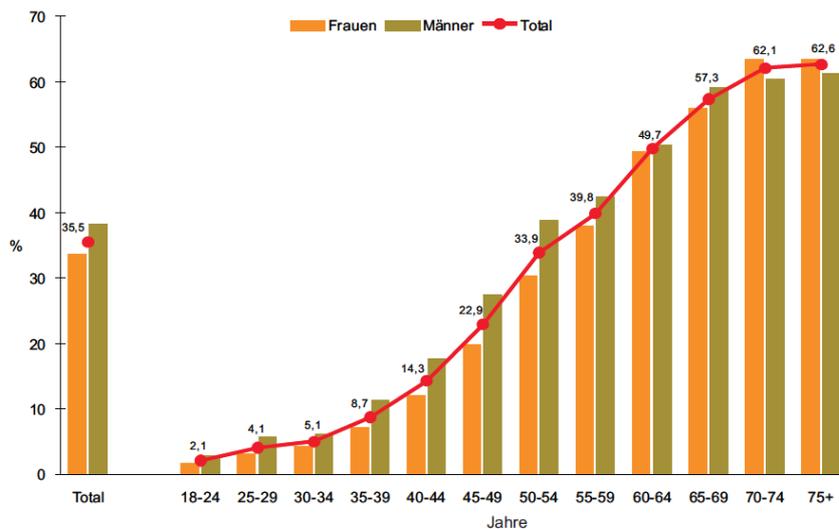


Abbildung 4: Prävalenz der gesicherten Arztdiagnose Hypertonie, nach Altersgruppen und Geschlecht (DETECT-Studie)

Quelle: Pittrow et al. (31)

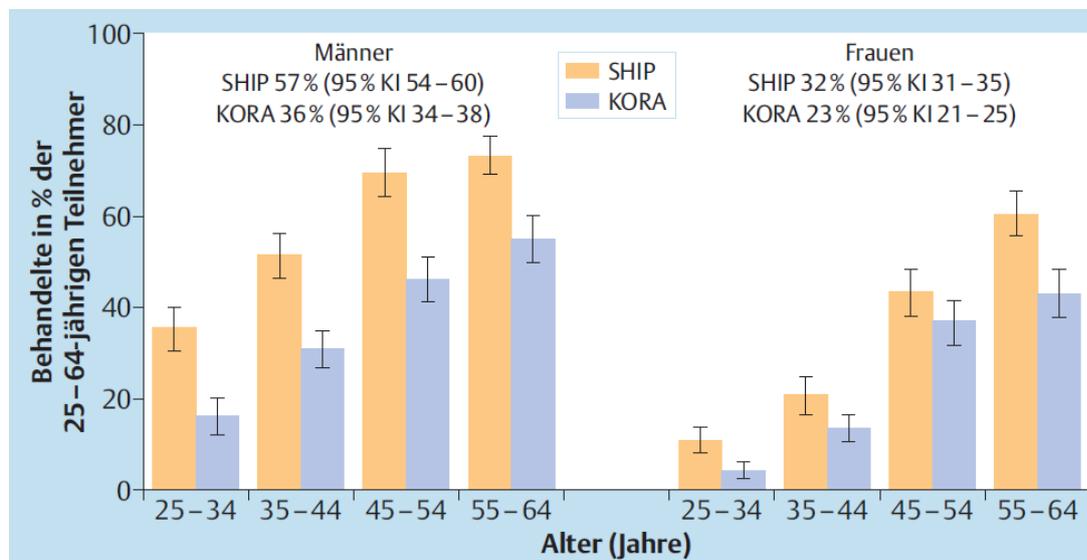


Abbildung 5: Prävalenz der gesicherten Arztdiagnose Hypertonie, nach Altersgruppen und Geschlecht (SHIP- bzw. KORA-2000-Studien im Vergleich)

Quelle: Löwel et al. (34)

Zusammenfassend bestätigen die Studien übereinstimmend eine sehr hohe Prävalenz der Hypertonie in Deutschland, wobei unterschiedliche Definitionen, Populationen und Altersgruppen die Bandbreite in den Angaben erklären. Im Hausarztbereich wird nach den Angaben von HYDRA und DETECT von einer Prävalenz von ca. 35 % ausgegangen. Alle

Studien zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit der Hypertonie. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Zur Inzidenz der essenziellen Hypertonie liegen ausweislich der Literaturrecherche (Dokumentation siehe Abschnitt 3.2.5) aus Deutschland keine Daten vor.

Hilfsweise kann auf Veröffentlichungen aus den USA verwiesen werden. In der Framingham-Studie wurde bei 5.209 Personen über einen 30-jährigen Beobachtungszeitraum eine Inzidenz pro 2-Jahres-Zeitraum („per biennium“) von 3,3 % bei Männern im Alter von 30-39 Jahren bis 6,2 % im Alter von 70-79 Jahren festgestellt, bei Frauen von 1,5 % (30-39 Jahre) bis 8,6 % (70-79 Jahre) (35).

In der US-Bevölkerung errechnet sich auf der Basis von 131.748 Personen in National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) 2006-2007 eine jährliche Inzidenz von 3,6 % bei Männern (mittleres Alter 56 Jahre) und von 2,9 % bei Frauen (mittleres Alter 63 Jahre), und insgesamt von 3,2 % (mittleres Alter 59 Jahre) (36).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine aktuelle Prognose der American Heart Association, die Anfang 2011 publiziert wurde, nennt eine Prävalenz der Hypertonie in den USA von 33,9 % im Jahr 2010 und von 34,8 % im Jahr 2015 (somit eine Zunahme von 0,9 % in diesem 5-Jahres-Zeitraum) (37). Zu beachten ist allerdings, dass sich in repräsentativen Erhebungen in den USA (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) die Prävalenzraten zwischen 1999-2000 und 2007-2008 nicht mehr veränderten (38).

Entsprechende Analysen liegen aus Deutschland nicht vor. Wegen der Zunahme von Diabetes und Adipositas sowie des steigenden Durchschnittsalters der Bevölkerung wird von einer Steigerung der Prävalenzraten in den nächsten Jahren ausgegangen.

Eine Projektion auf der Grundlage der Kantar Health Datenbank ergibt einen Zuwachs der Zahl der Patienten mit Hypertonie in Deutschland von 35,2 Mio. im Jahr 2011 auf 36,3 Mio. im Jahr 2016, was einer Zunahme von insgesamt 3,1 % entspricht (39).

Tabelle 3-4: Inzidenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland 2011 bis 2016

Jahr Altersgruppen	2011	2012	2013	2014	2015	2016
20-24	412.470	402.566	392.662	382.759	372.855	368.264
25-29	661.199	663.041	664.883	666.726	668.568	653.242
30-34	975.302	983.212	991.121	999.030	1.006.940	1.009.750
35-39	1.485.315	1.465.610	1.445.905	1.426.200	1.406.496	1.417.879
40-44	2.570.341	2.442.147	2.313.953	2.185.759	2.057.564	2.030.949
45-49	3.562.119	3.532.952	3.503.786	3.474.620	3.445.453	3.282.768
50-54	3.867.720	3.972.249	4.076.779	4.181.309	4.285.838	4.252.009
55-59	3.896.455	3.977.504	4.058.552	4.139.601	4.220.650	4.338.956
60-64	3.558.659	3.680.228	3.801.796	3.923.365	4.044.934	4.132.573
65-69	3.704.965	3.641.540	3.578.114	3.514.689	3.451.264	3.576.016
70-74	3.916.644	3.829.686	3.742.727	3.655.769	3.568.811	3.512.514
75-79	2.860.237	3.024.208	3.188.180	3.352.151	3.516.123	3.444.942
80-84	2.022.929	2.043.811	2.064.693	2.085.575	2.106.457	2.242.015
ab 85	1.752.990	1.823.095	1.893.201	1.963.306	2.033.412	2.085.859
Gesamt	35.247.345	35.481.849	35.716.352	35.950.859	36.185.365	36.347.736
Zunahme der Prävalenz (Inzidenz)	0,7 %	0,4 %				

Quelle: Kantar Health (39)

Die Angaben zur Prävalenz der Hypertonie wurden auf der Grundlage des Bundesgesundheitsurvey 1998 (29;30) modelliert. Kantar Health zufolge ergibt sich die Veränderung der Inzidenz zwischen 2015 und 2016 im Vergleich zu den Vorjahren aus der demographischen Entwicklung der Bevölkerung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Rasilamlo	74.000

Bei der Ermittlung der Populationsgröße wurde die Prävalenz auf Basis der Zulassung für Rasilamlo unter Berücksichtigung des Therapiehinweises zu Aliskiren berechnet (siehe Abschnitt 3.1.2). 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 (Definition der Zielpopulation siehe Abschnitt 3.1.2). Die angegebene Patientenzahl in Tabelle 3-5 entspricht allerdings einer vollständigen Marktabdeckung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

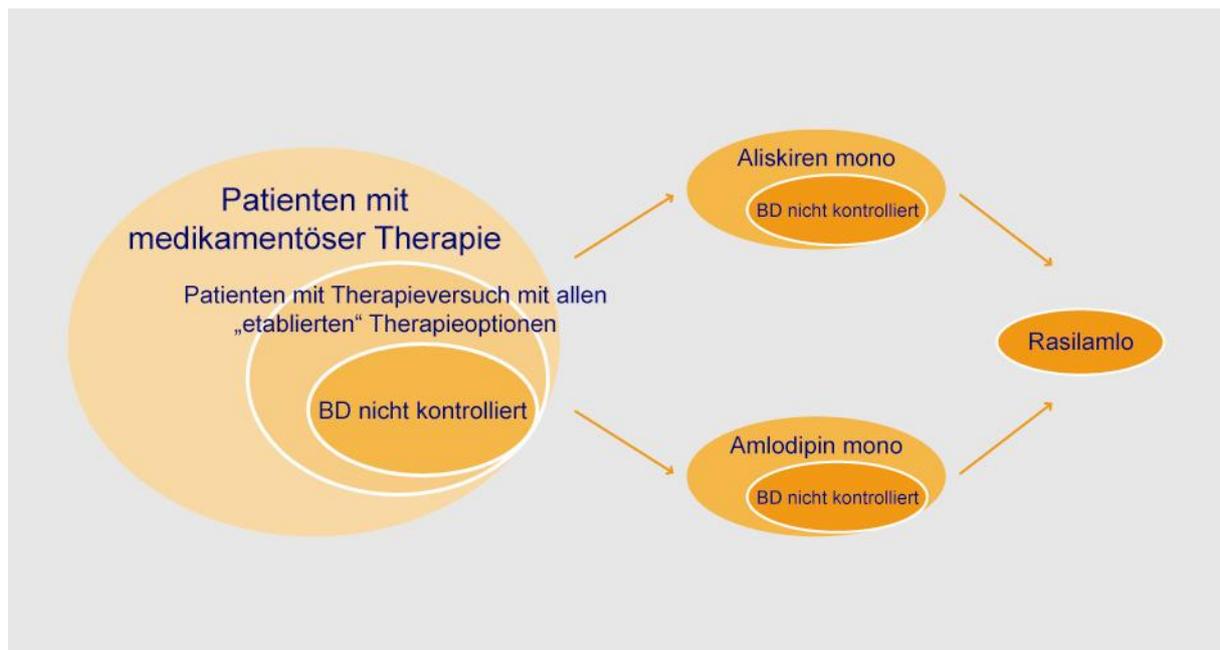


Abbildung 6: Auswahl geeigneter Patienten für die Therapie mit Aliskiren bzw. Rasilamo

Wie unter 3.1.2 beschrieben, kann Aliskiren entsprechend dem Therapiehinweis zulasten der GKV in der Monotherapie in einem eingeschränkten Anwendungsbereich verordnet werden, wenn die Therapie mit etablierten Optionen nicht ausreicht. Falls unter Aliskiren in der Monotherapie ebenfalls der Blutdruck nicht ausreichend gesenkt werden kann, kommt die Therapie mit Rasilamlo in Frage. Auch bei Versagen der Amlodipin-Monotherapie kommt

(unter Berücksichtigung des genannten Therapiehinweises) die Therapie mit Rasilamlo in Betracht. Auf dieser Annahme, dass Rasilamlo nur bei Aliskiren bzw. Amlodipin-Nonrespondern unter Berücksichtigung des Therapiehinweises eingesetzt werden kann, beruht die folgende Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von IMS HEALTH GmbH & Co. OHG (40). Diese Analyse wurde im Auftrag von Novartis Pharma GmbH erstellt.

Tabelle 3-6: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (40)

Segment	Patientenzahl	Anteil	Quelle
Behandelte Patienten mit essenzieller Hypertonie	14.643.950	100 %	IMS Disease Analyzer - Detailauswertung Patientflow Hypertonie
Anteil Patienten mit Standard-Kombinationstherapie und nicht auf Zielwert	259.462	1,8 %	IMS Disease Analyzer - Anzahl Wirkstoffklassen (Line of Therapy) und Therapieanalyse; bzw: Dokumentation Analyse DA V1.0
Anteil mit Standard-Kombinationstherapie, die trotz Aliskiren-Gabe nicht auf Zielwert sein würden (~Rasilamlo Patienten)	86.019	0,6 %	IMS Disease Analyzer - Anzahl Wirkstoffklassen (Line of Therapy) und Therapieanalyse; bzw: Dokumentation Analyse DA V1.0.
Davon GKV-Patienten	ca. 74.000	ca. 86 %	Berechnet gemäß Angabe des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand sowie des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland (41;42)

Das Modell von IMS (Disease Analyzer 07/2005 bis 06/2010, IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, 60598 Frankfurt/Main) basiert auf der Befragung von 765 API Praxen (in einem für die hausärztliche Versorgung repräsentativen Panel von Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten), die insgesamt rund 360.700 Patienten mit Hypertonie behandelten. Als antihypertensiv behandelt wurden Patienten kategorisiert, die in dem genannten Zeitraum Verordnungen mit Antihypertensiva (ATC: C02, C03, C07, C08, C09) erhielten.

Die Analyse umfasst drei Analyseschritte: Im ersten Schritt wird der Patientenanteil bestimmt, der mit einer hohen Anzahl an Wirkstoffklassen (≥ 5) einschließlich der Standard-Kombinationstherapie therapiert wird bzw. wurde. Im zweiten Schritt werden diejenigen Patienten extrahiert, bei denen eine Therapieveränderung (Austausch oder add-on) im Halbjahresvergleich stattfindet und somit angenommen werden kann, dass der Blutdruck des Patienten nicht adäquat auf den Zielwert eingestellt ist. Im dritten Schritt wird der Anteil dieser Patienten an allen Patienten im Markt bestimmt. Auf dieser Basis wird nun der Patientenanteil geschätzt, der trotz Aliskiren-Gabe nicht auf Zielwert wäre; dies entspricht der Zielpopulation für Rasilamlo.

In der Analyse 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 (43) Patienten in Frage, deren Blutdruck mit den 5 etablierten Wirkstoffklassen nicht ausreichend eingestellt werden kann; dies sind rund 260.000 Patienten. Diese Patienten kommen laut Therapiehinweis für die Behandlung mit Aliskiren in Frage. Davon sind allerdings rund 86.000 Patienten trotz Standard-Kombinationstherapie inklusive Aliskiren-Gabe nicht auf den Ziel-Blutdruck eingestellt und bedürfen einer weiteren Therapie. Erst diese 86.000 Non-Responder können auf Rasilamlo eingestellt werden und entsprechen dem potentiellen Patientenkollektiv mit Rasilamlo bei vollständiger Marktabdeckung. Bei einem GKV-Anteil von 86 % hat Rasilamlo eine Zielpopulation von ca. 74.000 GKV-Patienten (weitere Erklärungen des Modells siehe „Dokumentation zur IMS Disease Analyzer Analyse“ in Modul 5 (40)).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß	Anzahl der Patienten in der GKV
Rasilamlo	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	beträchtlich 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 Modul 2, Tabelle 2-3			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Rasilamlo unterscheiden sich die GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht von den Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, weshalb die Zahlenangaben in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-7 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 ca. 74.000 GKV-Patienten mögliche Anwender des Präparats (40). Weitere Erläuterungen des Modells siehe Abschnitt 3.2.3.

Nutzen von Rasilamlo

Die genannten verbesserten Normalisierungsraten (definiert als Erreichen des Zielblutdrucks SBD <140 mmHg und DBD <90 mmHg) nach Anwendung von Rasilamlo (ca. 30 %) im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie leiten sich aus den Studien SPA100A2303 (Aliskiren Non-Responder) und SPA100A2304 (Amlodipin Non-Responder) ab (siehe auch detaillierte Beschreibung in Modul 4):

- In der Studie SPA100A2303 erreichten 65,5 % der Patienten unter Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg, 56,6 % unter Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg und 31,5 % unter Aliskiren 300 mg eine Normalisierung des Blutdrucks ($p < 0,0001$ für beide paarweise Vergleiche).

- Vergleichbare Raten fanden sich in der zweiten add-on Studie SPA100A2304: Hier erreichten 58,8 % der Patienten unter Aliskiren/ Amlodipin 300/10 mg, 41,6 % unter Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg und 38,4 % unter Amlodipin 10 mg eine Normalisierung des Blutdrucks ($p < 0,0001$ bzw. 0,32 für paarweisen Vergleich).

Zusatznutzen von Rasilamlo

In den retrospektiven Datenbankanalysen zum Vergleich von freien vs. fixen Antihypertensiva-Kombinationen bzw. den Meta-Analysen von Gupta et al. (44) und Bangalore et al. (45) zeigte sich, dass sich die Compliance/Adhärenz mit Fixkombinationen um ca. 21-24 % verbessert (Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Es zeigte sich kein spezieller Effekt in relevanten Subgruppen. Daher ist von einem beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten, die gemäß Zulassung und Therapiehinweis für Aliskiren für die Behandlung mit Rasilamlo infrage kommen (d. h. für alle Patienten in der Zielpopulation), auszugehen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Artikel zur Prävalenz und Inzidenz der Hypertonie wurden mittels einer systematischen Literaturrecherche ermittelt. Artikel ab 1998 in deutscher oder englischer Sprache wurden unter den Suchbegriffen „essential hypertension“, „arterial hypertension“, „prevalence“, „incidence“, „projection“ und „forecast“ durchgesehen und ab einer Stichprobengröße von 4.000 Personen in die Tabelle aufgenommen.

Die Recherche zu Inzidenz und Prävalenz der Hypertonie wurde am 02.05.2011 durchgeführt. Durchsuchte Datenbanken:

- EMBASE <1980 to 2011 Week 05>
- Ovid MEDLINE(R) <1948 to January Week 4 2011>
- EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to April 2011>
- EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to April 2011>
- EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <2nd Quarter 2011>
- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <1st Quarter 2011>
- EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <2nd Quarter 2011>
- EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2011>
- EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <2nd Quarter 2011>

Suchstrategie:

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("essential hypertension" or "arterial hypertension") [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, ps, sj, do, dv, po, go, rs, nm, an, ui]	72560
2	(prevalence or incidence or projection or forecast).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw, tn, dm, mf, ps, sj, do, dv, po, go, rs, nm, an, ui]	1552804
3	1 and 2	9199
4	limit 3 to yr="1998 - 2012" [Limit not valid in DARE; records were retained]	6818
5	limit 4 to (english or german) [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR,CLEED; records were retained]	4788
6	remove duplicates from 5	3081

Die Analyse IMS Health wurden von der Novartis Pharma GmbH in Auftrag gegeben. Zu Ermittlung der Patientenzahlen in Deutschland wurde die Datenbank von Kantar Health herangezogen.

Der GKV-Anteil in Höhe von ca. 86 % wurde basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand sowie des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland errechnet. Hierfür wurden die Internetseiten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit direkt aufgerufen.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen: Sterbefaele insgesamt 2009 nach den 10 haeufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). [last updated 2009] Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaeleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml>. (aufgerufgen am 01.11.2010).
- (2) Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Heidelberg, 2008. [last updated 2008] Available from: <http://www.awmf.org/uploads/>

[tx_sleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf](#). (aufgerufen am 04. Mai 2011).

- (3) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
- (4) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
- (5) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-9.
- (6) Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62.
- (7) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
- (8) Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004 Jan;43(1):10-7.
- (9) Copley JB, Rosario R. Hypertension: a review and rationale of treatment. *Dis Mon* 2005;51(10-11):548-614.
- (10) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- (11) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-71.
- (12) Steckelings UM, Rompe F, Kaschina E, Unger T. The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV disease: moving from macrovascular to microvascular targets. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23(6):693-703.
- (13) Epstein BJ, Smith SM, Choksi R. Recent changes in the landscape of combination RAS blockade. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7(11):1373-84.

- (14) Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25(4):292-9.
- (15) Masson S, Solomon SD, Angelici L, Latini R, Anand I, Prescott M, et al. Plasma renin activity retains a strong prognostic value in patients with chronic HF, independent of ACE inhibitor or beta-blocker therapy. Data from the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) trial [Abstract 1099]. *Eur Heart J* 2009;30(Abtract Supplement):163.
- (16) Vergaro G, Iervasi AL, Valleggi A, Fontana M, Giannoni A, Poletti R, et al. Predictors of plasma renin activity, a main prognostic determinant in systolic heart failure [Abstract]. *Eur Heart J* 2009;30(Suppl):447.
- (17) Bair TL, May HT, Prescott MF, Anderson JL, Horne BD, Penman J, et al. Association between baseline plasma renin activity and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients. *J Clin Hypertens* 2009;11(Supplement s1):A88.
- (18) Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott MF, Horne BD, White R, et al. Relation of elevated plasma renin activity at baseline to cardiac events in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;106(6):764-9.
- (19) Verma S, Gupta M, Holmes DT, Xu L, Teoh H, Gupta S, et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Eur Heart J* 2011 Sep;32(17):2135-42.
- (20) Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott M, Brede Y, Horne BD. Elevated plasma renin activity (PRA) is associated with adverse renal outcomes in patients with coronary artery disease. *World Congress of Nephrology 2011 (Abstract 451443)*. Vancouver, Canada: April 8-12 2011.
- (21) Azizi M, Menard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Riviere A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3126-33.
- (22) Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002;39(1):E1-E8.
- (23) Milani RV. Reaching for aggressive blood pressure goals: role of angiotensin receptor blockade in combination therapy. *Am J Manag Care* 2005;11:S220-S227.
- (24) Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1159-64.
- (25) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.

- (26) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 Nov;27(11):2121-58.
- (27) Neutel JM. Long-term blood pressure control: what can we do? *Postgrad Med* 2011;123(1):88-93.
- (28) Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27(8):1509-20.
- (29) Thamm M. Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibung und Trends. *Gesundheitswesen* 1999;61(Sonderheft 2):90-3.
- (30) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289(18):2363-9.
- (31) Pittrow D, Pieper L, Klotsche J, Wittchen HU. DETECT. Ergebnisse einer klinisch-epidemiologischen Querschnitts- und Verlaufsstudie mit 50.000 Patienten in 3.000 Hausarztpraxen. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2007.
- (32) Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, Lehnert H, Hofler M, Unger T, et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(2):135-42.
- (33) Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 2004;22(3):479-86.
- (34) Loewel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittstudien. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(46):2586-91.
- (35) Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988 Jun;78(6):676-9.
- (36) WolframAlpha. Wolfram Alpha Suche „incidence of essential hypertension“. [last updated 2011] Available from: <http://www.wolframalpha.com/input/?i=incidence+of+essential+hypertension>. (aufgerufen am 03. Oktober 2011).
- (37) Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011 Mar 1;123(8):933-44.
- (38) Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303(20):2043-50.

- (39) Kantar, Health. Epi Database©. Internet: www.epidb.com. Zugriff am 02.02.2011. [2011].
- (40) IMS Health. Dokumentation zur IMS© Disease Analyzer Analyse 1. Analyse erstellt im Auftrag von Novartis Pharma GmbH. Stand Januar 2011.
- (41) Bundesministerium fuer Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand 02.08.2010. [last updated 2010] Available from: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Kennzahlen-und-Faustformeln.pdf. (aufgerufen am 24. April 2011).
- (42) Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevoelkerungsstand 2006-2009. [last updated 2011] Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml>. (aufgerufen am 24.04.2011).
- (43) Bundesministerium fuer Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV [1440 A] : Therapiehinweis zu Aliskiren, vom 17. Dezember 2009. Quelle: Bundesanzeiger Nr. 56 (S. 1326) vom 14.4.2010. [last updated 2010] Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1046/2009-12-17-AMR4-Aliskiren_BAnz.pdf. (aufgerufen am 30. März 2011).
- (44) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.
- (45) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	kontinuierlich (1 x täglich eine Tablette)	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	kontinuierlich (1 x täglich zwei Tabletten)	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

a: siehe Modul 2, Tabelle 2-3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation von Rasilamlo entnommen (1). Die empfohlene Dosierung beträgt täglich eine Tablette, sodass eine kontinuierliche Behandlung durchgeführt werden sollte. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Angaben zum Behandlungsmodus ebenfalls der jeweiligen Fachinformation für Aliskiren (2) und Amlodipin (3) entnommen, wobei auch hier jeweils die tägliche Einnahme einer Tablette empfohlen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	365
a: siehe Modul 2, Tabelle 2-3		

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination	2 x 365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt im Jahr 2011 können Angaben zu den definierten Tagesdosen entnommen werden (4). Diese betragen für Aliskiren (ATC-Code: C09XA02) 150 mg oral und für Amlodipin (ATC-Code: C08CA01) 5 mg oral. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden beide Kombinationsbestandteile entsprechend der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation einmal täglich genommen, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch zweimal 365 DDD beträgt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Rasilamlo (ATC-Code: C09XA53) liegen noch keine Angaben im ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland zum Stand April 2011 vor. Aufgrund der empfohlenen Dosierung von Rasilamlo von einer Tablette täglich beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 365 DDD.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (€) (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/5 mg 28 Filmtabletten	50,66	43,52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg Amlodipin 5 mg ^a Je 28 Filmtabletten	Aliskiren: 39,35 Amlodipin: 11,31 Summe: 50,66	Aliskiren: 33,65 Amlodipin: 9,14 Summe: 42,79
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/5 mg 98 Filmtabletten	127,38	110,71
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg Amlodipin 5 mg ^a Je 98 Filmtabletten	Aliskiren: 112,60 Amlodipin: 14,78 Summe: 127,38	Aliskiren: 97,77 Amlodipin: 12,35 Summe: 110,12
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/10 mg 28 Filmtabletten	51,32	44,10
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination Aliskiren 150 mg Amlodipin 10 mg ^a Je 28 Filmtabletten	Aliskiren: 39,35 Amlodipin: 11,98 Summe: 51,33	Aliskiren: 33,65 Amlodipin: 9,76 Summe: 43,41
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/10 mg 98 Filmtabletten	129,46	112,53
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination Aliskiren 150 mg	Aliskiren: 112,60 Amlodipin: 16,86	Aliskiren: 97,77 Amlodipin: 14,28

Amlodipin 10 mg ^a Je 98 Filmtabletten	Summe: 129,46	Summe: 112,05
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/5 mg 28 Filmtabletten	56,24	48,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 5 mg ^a Je 28 Filmtabletten	Aliskiren: 44,93 Amlodipin: 11,31 Summe: 56,24	Aliskiren: 38,50 Amlodipin: 9,14 Summe: 47,64
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/5 mg 98 Filmtabletten	147,98	128,76
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 5 mg ^a Je 98 Filmtabletten	Aliskiren: 133,20 Amlodipin: 14,78 Summe: 147,98	Aliskiren: 115,81 Amlodipin: 12,35 Summe: 128,16
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/10 mg 28 Filmtabletten	56,91	48,99
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 10 mg ^a Je 28 Filmtabletten	Aliskiren: 44,93 Amlodipin: 11,98 Summe: 56,91	Aliskiren: 38,50 Amlodipin: 9,76 Summe: 48,26
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/10 mg 98 Filmtabletten	150,06	130,58
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 10 mg ^a Je 98 Filmtabletten	Aliskiren: 133,20 Amlodipin: 16,86 Summe: 150,06	Aliskiren: 115,81 Amlodipin: 14,28 Summe: 130,09
a: Es handelt sich hierbei um fiktive Packungsgrößen, die zur Ermittlung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der vertriebenen Packungsgrößen (20 und 100 Stück) herangezogen werden.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für Rasilamlo und Aliskiren der Lauer-Taxe und für Amlodipin der Datenbank des Anbieters Pharma Applied Services, die sich auf ABDATA Daten stützt, entnommen (5-7). Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für beide Therapien durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 SGB V (8) in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie durch Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer bei Aliskiren bzw. Rasilamlo und nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (8) in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer bei Amlodipin.

Zur Ermittlung der Kosten von Amlodipin wurde der Festbetrag der Packungsgrößen mit 20 und 100 Tabletten als Grundlage für die Preisberechnung herangezogen und jeweils auf die Packungsgröße mit 28 und 98 Tabletten bezogen (Pharma Applied Services, Zugriff am 15. Oktober 2011) (7). Beispielsweise beträgt der Festbetrag (Stufe II) einer Packung Amlodipin 5 mg mit 20 Tabletten 10,83 Euro und der dazugehörige Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers 0,85 Euro pro Packung. Über den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers je Tablette kann der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers einer fiktiven Packung Amlodipin 5 mg mit 28 Stück durch Multiplikation mit dem Faktor 28 mit 1,19 Euro pro Packung berechnet werden. Der Apothekenabgabepreis einer fiktiven 5 mg-Amlodipin-Packung mit 20 Tabletten beträgt dann 11,31 Euro je Packung.

Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Rasilamlo 150/5 mg in der Packung mit 28 Tabletten ergeben sich beispielsweise durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 5,09 Euro pro Packung.

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 außer Vertrieb genommen und ist seit dem 01. Oktober auch nicht mehr verkehrsfähig (9;10).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion	Regelmäßig während der Behandlung	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion	Regelmäßig während der Behandlung	2
a: siehe Modul 2, Tabelle 2-3				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nutzen von Rasilamlo

Entsprechend der Fachinformation von Rasilamlo ist „bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei der Anwendung von Aliskiren, wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das RAAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt“ (1). Ein ähnlicher Wortlaut findet sich in der Fachinformation von Rasilez (2).

Zur Konkretisierung der gemäß Fachinformation empfohlenen Kontrolluntersuchungen werden im Folgenden verfügbare Nationale Versorgungsleitlinien herangezogen. Diese werden unter der Schirmherrschaft der Bundesärztekammer mit dem Ziel entwickelt, die Implementierung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen zu fördern. Nationale Versorgungsleitlinien sind entsprechend dem nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin jeweils aktuellen Stand der medizinischen Kenntnisse zu aktualisieren und dienen als Grundlage für Empfehlungen von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme gem. § 137f SGB V. Mangels spezifischer Angaben zu empfohlenen Kontrolluntersuchungen bei Aliskiren wird hierbei auf Empfehlungen zu weiteren, auf das RAAS-System wirkenden Arzneimitteln wie ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorenblocker zurückgegriffen.

In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz wird bei Gabe von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorenblockern die halbjährliche Kontrolle von Kalium, Harnstoff und Kreatinin empfohlen (11). Nur bei vorliegender Niereninsuffizienz, Elektrolytstörungen oder klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierungen sollten die Kontrollen häufiger erfolgen.

Die Nationale Versorgungsleitlinie zu den Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter empfiehlt die Kontrolle von Kalium und Kreatinin bei Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorenblockern ohne Angabe des empfohlenen Untersuchungsintervalls (12).

Basierend auf den vorliegenden Empfehlungen wird von halbjährlichen Kontrolluntersuchungen von Kalium, Harnstoff und Kreatinin ausgegangen.

Zusatznutzen von Rasilamlo

In Bezug auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel keine Unterschiede im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion – Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung)	
• GOP 32081: Kalium	0,25
• GOP 32065: Harnstoff	0,25
• GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25
	Summe: 0,75

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten kann über die Gebührenordnungspositionen (GOP) 32056 bis 32079 sowie 32081 bis 32087 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen je Untersuchung abgerechnet werden (13). Für die quantitative Bestimmung von Kalium kann je Untersuchung die GOP 32081 zu 0,25 Euro abgerechnet werden. Zur Abrechnung der quantitativen Bestimmung von Harnstoff dient die GOP 32065 sowie für Kreatinin, bestimmt nach der Jaffé-Methode, die GOP 32066. Für die gemäß nationaler Versorgungsleitlinien durchzuführenden Kontrolluntersuchungen von Kalium, Harnstoff und Kreatinin entstehen GKV-relevante Zusatzkosten von 0,75 Euro je Untersuchungsintervall.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo)	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion	1,50	111.000,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aliskiren und Amlodipin in freier Kombination	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion	1,50	111.000,00

a: siehe Modul 2, Tabelle 2-3

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (je Dosierung und Packungsgröße)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (je Packungsgröße und Dosierung)
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/5 mg 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 567,31 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 567,31	Arzneimittelkosten: 41.980.940,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 41.980.940,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 567,31 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 568,81	Arzneimittelkosten: 41.980.940,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 42.091.940,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg Amlodipin 5 mg Je 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 557,80 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 557,80	Arzneimittelkosten: 41.277.200,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 41.277.200,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 557,80 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 559,30	Arzneimittelkosten: 41.277.200,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 41.388.200,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 150/5 mg 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 412,34 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 412,34	Arzneimittelkosten: 30.513.160,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 30.513.160,00

	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 412,34 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 413,84	Arzneimittelkosten: 30.513.160,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 30.624.160,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg Amlodipin 5 mg Je 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 410,14 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 410,14	Arzneimittelkosten: 30.350.360,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 30.350.360,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 410,14 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 411,64	Arzneimittelkosten: 30.350.360,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 30.461.360,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasiamlo 150/10 mg 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 574,88 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 574,88	Arzneimittelkosten: 42.541.120,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 42.541.120,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 574,88 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 576,38	Arzneimittelkosten: 42.541.120,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 42.652.120,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für	Arzneimittelkosten: 565,88 Zusatzkosten: 0,00	Arzneimittelkosten: 41.875.120,00 Zusatzkosten: 0,00

Amlodipin 10 mg Je 28 Filmtabletten	Aliskiren ^b	Summe: 565,88	Summe: 41.875.120,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 565,88 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 567,38	Arzneimittelkosten: 41.875.120,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 41.986.120,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasiamlo 150/10 mg 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 419,12 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 419,12	Arzneimittelkosten: 31.014.880,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 31.014.880,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 419,12 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 420,62	Arzneimittelkosten: 31.014.880,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 31.125.880,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 150 mg Amlodipin 10 mg Je 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 417,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 417,33	Arzneimittelkosten: 30.882.420,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 30.882.420,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen	Arzneimittelkosten: 417,33 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 418,83	Arzneimittelkosten: 30.882.420,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 30.993.420,00

	und/oder Herzinsuffizienz		
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/5 mg 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 630,93 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 630,93	Arzneimittelkosten: 46.688.820,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 46.688.820,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 630,93 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 632,43	Arzneimittelkosten: 46.688.820,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 46.799.820,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 5 mg Je 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 621,02 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 621,02	Arzneimittelkosten: 45.955.480,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 45.955.480,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 621,02 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 622,52	Arzneimittelkosten: 45.955.480,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 46.066.480,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/5 mg 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 479,57 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 479,57	Arzneimittelkosten: 35.488.180,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 35.488.180,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß	Arzneimittelkosten: 479,57	Arzneimittelkosten: 35.488.180,00

	zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 481,07	Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 35.599.180,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 5 mg Je 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 477,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 477,33	Arzneimittelkosten: 35.322.420,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 35.322.420,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 477,33 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 478,83	Arzneimittelkosten: 35.322.420,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 35.433.420,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasilamlo 300/10 mg 28 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 638,62 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 638,62	Arzneimittelkosten: 47.257.880,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 47.257.880,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 638,62 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 640,12	Arzneimittelkosten: 47.257.880,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 47.368.880,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination:	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für	Arzneimittelkosten: 629,10 Zusatzkosten:	Arzneimittelkosten: 46.553.400,00 Zusatzkosten:

Aliskiren 300 mg Amlodipin 10 mg Je 28 Filmtabletten	Aliskiren ^b	0,00 Summe: 629,10	0,00 Summe: 46.553.400,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 629,10 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 630,60	Arzneimittelkosten: 46.553.400,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 46.664.400,00
Zu bewertendes Arzneimittel: Rasiamlo 300 /10 mg 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 486,34 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 486,34	Arzneimittelkosten: 35.989.160,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 35.989.160,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten: Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz	Arzneimittelkosten: 486,34 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 487,84	Arzneimittelkosten: 35.989.160,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 36.100.160,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Freie Kombination: Aliskiren 300 mg Amlodipin 10 mg Je 98 Filmtabletten	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b	Arzneimittelkosten: 484,52 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 484,52	Arzneimittelkosten: 35.854.480,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 35.854.480,00
	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^b sowie mindestens einer der folgenden Komorbiditäten:	Arzneimittelkosten: 484,52 Zusatzkosten ^c : 1,50 Summe: 486,02	Arzneimittelkosten: 35.854.480,00 Zusatzkosten ^c : 111.000,00 Summe: 35.965.480,00

	Diabetes und/oder Nierenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz		
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: siehe Modul 2, Tabelle 2-3</p> <p>c: Berechnung der Kostendaten erfolgte unter der restriktiven Annahme, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die gesamte Patientenpopulation durchgeführt werden.</p>			

Mangels epidemiologischer Daten zu den Anteilen der Patienten mit Diabetes, Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz an der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels werden die Zusatzkosten in Tabelle 3-15 unter der restriktiven Annahme ausgewiesen, dass die gemäß Fachinformation notwendigen Kontrolluntersuchungen der Elektrolyte und der Nierenfunktion für die gesamte Patientenpopulation durchgeführt werden. Diese Berechnungen zeigen damit den maximalen Wert auf, den die Zusatzkosten betragen können. Da nicht alle Patienten der in Frage kommenden Population zusätzlich zur essenziellen Hypertonie an einer oder mehreren der angegebenen Komorbiditäten erkrankt sind, ist davon auszugehen, dass die Zusatzkosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weit unter den angegebenen Werten liegen.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten in der GKV stellen die maximalen Erwartungen bei vollständiger Potenzialausschöpfung 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 für Aliskiren 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 würde für Rasilamlo angenommen werden (IMS Pharmascope[®], Abschläge wurden entsprechend der Angaben für Rasilamlo abgezogen).

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 außer Vertrieß genommen und ist seit dem 01. Oktober auch nicht mehr verkehrsfähig (9;10).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitige gegebene Versorgungssituation

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin) erhalten derzeit etwa 39.000 Patienten (14). Von der freien Kombination haben die Patienten im Vergleich zur Fixkombination keine Vorteile, weshalb der Versorgungsanteil von Rasilamlo bei diesen (bereits mit Aliskiren und Amlodipin behandelten) Patienten mit 100 % bewertet wird.

Wie im Abschnitt 3.3.5 erläutert, kommen für die Therapie mit Rasilamlo 86.000 Patienten in Frage, von denen ca. 74.000 Patienten in der GKV versichert sind. Rasilamlo wird entsprechend dem Therapiehinweis erst als späte Therapieoption empfohlen und die Kombination wird erst nach unzureichender Therapie mit Aliskiren bzw. Amlodipin verwendet.

Therapieabbruchraten:

In den klinischen Studien der Phase III zeigte sich unter Rasilamlo eine durchschnittliche Therapieabbruchrate über alle Dosisstärken von 6 % nach 8 Wochen Behandlung (SPA100A2303, SPA100A2304, SPA100A2305 und SPA100A2306) bis zu 19,5 % nach 32 Wochen Behandlung mit Rasilamlo 300 mg/10 mg (SPA100A2307). Diese Raten werden allerdings aus einer Studiensituation abgeleitet, die die tägliche Praxis nicht alltagsgerecht widerspiegeln kann. Deshalb ist die Verwendbarkeit und Übertragbarkeit dieser Werte fraglich. Da aktuell keine Zahlen für Therapieabbruchraten unter Rasilamlo aus der Praxis vorliegen, wird vorerst jedoch von diesen Werten ausgegangen.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation Rasilamlo (1):

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester.
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil) ist kontraindiziert.
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).

- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die für Amlodipin und Aliskiren genannten Kontraindikationen sind per se (Überempfindlichkeit) bzw. im Falle der kardiologischen Erkrankungen in der hausärztlichen Versorgung selten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und im Folgenden nicht weiter betrachtet werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich:

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht sinnvoll, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt, die in der Regel ambulant betreut wird, auch wenn gegebenenfalls stationär auf die Therapie eingestellt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf einer Abbruchrate von 6 % nach 8-wöchiger Therapie und 19,5 % nach 32-wöchiger Therapie können die Jahrestherapiekosten um den entsprechenden Faktor niedriger ausfallen (siehe Studienberichte zu Phase III-Studien in Modul 5).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt. Als Quellen für die Angaben zum Behandlungsmodus in Abschnitt 3.3.1 wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch beziehen zusätzlich die DDD-Angaben der aktuellen amtlichen deutschen Fassung des ATC-index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 ein. Der ATC-Index mit DDD-Angaben wird vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) erstellt und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben. Über die Homepages des WiDO bzw. des DIMDI kann die aktuelle Version des ATC-Index mit DDD-Angaben heruntergeladen werden (<http://www.wido.de/amt/atc-code.html> bzw. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf>).

Die Angaben zu den Apothekenabgabepreisen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden der Lauer-Steuer entnommen.

Zur Konkretisierung der in der Fachinformation von Rasilamlo bzw. Rasilez empfohlenen Kontrolluntersuchungen der Elektrolyte und der Nierenfunktion bei Patienten mit Diabetes, Nierenerkrankungen oder Herzinsuffizienz wurden relevante Leitlinien aus dem Nationalen Programm für Versorgungsleitlinien herangezogen. Die Nationalen Versorgungsleitlinien bilden eine Grundlage für Empfehlungen des Koordinierungsausschusses zur Definition von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (sog. Disease Management Programme) gem. § 137f SGB V und stellen evidenzbasierte konsensierte Therapieempfehlungen dar, die nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin dem jeweils aktuell verfügbaren Stand des medizinischen Wissens anzupassen sind. Die nationalen Versorgungsleitlinien zur Herzinsuffizienz und den Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter wurden über die Hompages des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien abgerufen (<http://www.versorgungsleitlinien.de>). Die über diesen Link einsehbaren Dokumente sind durch die Träger des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien, wie der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften autorisiert.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der IMS Disease Analyzer Analyse entnommen. Diese Analyse zur Ermittlung der in Frage kommenden Patientenpopulation für Rasilamlo wurde von Novartis in Auftrag gegeben.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Novartis Pharma GmbH. Rasilamlo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (2) Novartis Pharma GmbH. Rasilez® (Wirkstoff Aliskiren). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (3) Sandoz Pharmaceuticals GmbH. Amlodipinbesilat-Sandoz. Fachinformation. Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Holzkirchen 2008 January
- (4) GKV Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben fuer Deutschland im Jahr 2011. Internet: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf>. Zugriff am 27.04.2011. [last updated 2011].
- (5) Lauer. Lauer-Taxe. Auftragsbestaetigung Rasilamlo. 20-4-2011. Ref Type: Personal Communication

- (6) Lauer. Lauer-Taxe Rasilez. 13-10-2011. Ref Type: Catalog
- (7) Pharma Applied Services. ASP Monitor Germany - Amlodipin. 1.7.4. 13-10-2011. Ref Type: Catalog
- (8) Fuenftes Buch Sozialgesetzbuch - Krankenversicherung. 2011.
- (9) Pharma Applied Services. PZN-Datenblatt Rasilamlo. 2011. Ref Type: Catalog
- (10) Lauer. Lauer-Taxe Rasilamlo (außer Vertrieb). 2011. Ref Type: Catalog
- (11) Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. Version 1.3. November 2010 basierend auf der Fassung vom Dezember 2009. [last updated 2010] Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl_hi_lang.pdf. (aufgerufen am 27. April 2011).
- (12) Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 1.2. 26. November 2010 basierend auf der Fassung von September 2010. [last updated 2010] Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf (aufgerufen am 25.04.2011).
- (13) Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab fuer aerztliche Leistungen. [last updated 2011] Available from: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm> (aufgerufen am 13. Oktober 2011).
- (14) IMS Health. Dokumentation zur IMS© Disease Analyzer Analyse 1. Analyse erstellt im Auftrag von Novartis Pharma GmbH. Stand Januar 2011.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Rasilamlo werden in der Fach- und Gebrauchsinformation benannt (Abschnitte 4.2 – 4.7) (1).

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilamlo beträgt täglich eine Tablette. Rasilamlo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Rasilamlo kann zusammen mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln gegeben werden.

Dosierung

Dosierung bei Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann

- Rasilamlo 150/5 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg Aliskiren oder 5 mg Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.
- Rasilamlo 150/10 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 10 mg Amlodipin allein oder mit Rasilamlo 150 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.
- Rasilamlo 300/5 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Aliskiren allein oder mit Rasilamlo 150/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.
- Rasilamlo 300/10 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Aliskiren oder 10 mg Amlodipin allein oder mit Rasilamlo 150 mg/10 mg oder Rasilamlo 300 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.

Ein Patient, der dosislimitierende unerwünschte Reaktionen auf einen der beiden Wirkstoffe zeigt, kann zur Erreichung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung auf eine Stärke von Rasilamlo, die eine geringere Menge dieses Wirkstoffes enthält, umgestellt werden (Ausnahme Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg).

Vor dem Wechsel auf die fixe Kombination wird gegebenenfalls eine individuelle Dosisfindung mit jedem der beiden Wirkstoffe empfohlen. Ein direkter Wechsel von einer

Monotherapie zur fixen Kombination kann in Betracht gezogen werden, sofern es klinisch angebracht ist und mit der oben genannten Dosierungsanleitung übereinstimmt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min) ist Vorsicht angezeigt, da keine ausreichenden Informationen zur Sicherheit bei dieser Patientenpopulation vorliegen.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte GFR 89-60 ml/min bzw. 59-30 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe auch: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Ausscheidung von Amlodipin vermindert, was zu einem Anstieg der Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) von etwa 40-60 % führt. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Rasilamlo, insbesondere bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt. Für ältere Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rasilamlo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei

hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil) ist kontraindiziert (siehe: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).
- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Im Falle einer schweren und persistenten Diarrhö sollte die Behandlung mit Rasilamlo beendet werden.

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Patienten, die andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hemmende Arzneimittel erhalten, und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Diabetes mellitus haben während der Therapie mit Aliskiren ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie.

Herzinsuffizienz

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Aliskiren liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

Angioödeme

Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurden bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (Angiotensin-Converting-Enzyme [ACE]-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblockern [ARBs]).

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, unter der Therapie mit Aliskiren Angioödeme zu entwickeln (siehe: Gegenanzeigen). Daher ist Vorsicht angezeigt bei der Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte. Solche Patienten sollten während der Behandlung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, engmaschig überwacht werden.

Wenn ein Angioödem auftritt, muss Rasilamlo sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie und Überwachung bis zum vollständigen und andauernden Verschwinden der Anzeichen und Symptome eingeleitet werden. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin gegeben werden. Zusätzlich müssen alle notwendigen Maßnahmen zur Freihaltung der Luftwege des Patienten getroffen werden.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salzverlust (z. B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika, nach eingeschränkter Salzzufuhr bei Diäten, bei Diarrhö oder Erbrechen) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand ist vor der Verabreichung von Rasilamlo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die in kontrollierten Kurzzeitstudien mit Rasilamlo behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie gering (0,2 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Wegen fehlender Daten zur Sicherheit von Aliskiren in dieser Patientenpopulation ist bei Patienten mit Hypertonie und stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltenden Erbrechens usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Rasilamlo bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rasilamlo

Mit Rasilamlo wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher sind in diesem Abschnitt Informationen zu den Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind, aufgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Amlodipin bewirkt bei gesunden Probanden keine wesentliche Änderung in der pharmakokinetischen Exposition (AUC) im Steady State und in der Maximalkonzentration (C_{\max}) beider Wirkstoffe.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Gegenanzeigen)

- *Potente P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{\max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{\max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin und Verapamil) kontraindiziert (siehe: Gegenanzeigen).

*Nicht empfohlen**- Grapefruitsaft*

Aufgrund des Fehlens von Daten¹ kann eine mögliche Wechselwirkung zwischen Grapefruitsaft und Aliskiren nicht ausgeschlossen werden. Rasilamlo sollte deshalb nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

*Nötige Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung**- Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. Rifampizin, ein P-gp-Induktor, verringerte in einer klinischen Studie die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um etwa 50 %. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der Aliskiren-Plasmaspiegel (AUC und C_{max}) um 80 %. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Von P-gp-Inhibitoren kann angenommen werden, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

¹ Im Text wird der Wortlaut der Fachinformation zu Rasilamlo wiedergegeben. Tatsächlich haben sich Änderungen in den Angaben zum Grapefruitsaft mit dem Zulassungsverfahren überschritten. Die Fachinformation zu Rasilez und Rasilez HCT wurde in einem Variation-Verfahren (März 2011) in diesem Punkt wie folgt geändert: „Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilez wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.“ (2;3)

Eine entsprechende Variation wird nach Erteilung der Zulassung auch für Rasilamlo erwartet.

- *Kalium und kaliumsparende Diuretika*

Aufgrund der Erfahrungen bei der Anwendung anderer Präparate, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnte die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Substanzen, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels bewirken können (z. B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

- *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)*

Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

- *Furosemid*

Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringert.

Keine Wechselwirkungen

- Aliskiren führt zu keinen bekannten, klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die üblicherweise zur Behandlung von Bluthochdruck oder Diabetes angewendet werden.
- Arzneistoffe, die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersucht wurden, schließen Acenocoumarol, Celecoxib, Fenofibrat, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat, Irbesartan, Ramipril und Hydrochlorothiazid ein. Es wurden keine Wechselwirkungen berichtet.
- Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen wurden für Valsartan und Metformin identifiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Valsartan, Metformin oder Amlodipin. Im

Ergebnis ist keine Dosisanpassung für Aliskiren oder einen dieser gleichzeitig angewendeten Arzneistoffe notwendig.

- *Wechselwirkungen mit CYP450*

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition bei Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe unter „Wechselwirkungen mit P-gp“).

- *Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp*

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{max} um 50 %. Da es keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gibt, ist für Aliskiren keine Dosisanpassung erforderlich.

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- *CYP3A4-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Erythromycin bei jungen Patienten und von Diltiazem bei älteren Patienten wurde die Plasmakonzentration vom Amlodipin um 22 % bzw. 50 % erhöht. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch unklar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke Inhibitoren von CYP3A4 (d. h. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmakonzentration von Amlodipin in größerem Ausmaß als Diltiazem erhöhen können. Amlodipin sollte mit Vorsicht zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden. Jedoch wurden keine unerwünschten Ereignisse, die dieser Wechselwirkung zugeordnet werden können, berichtet.

- *CYP3A4-Induktoren*

Es liegen keine Daten bezüglich der Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (d. h. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zu einer niedrigeren Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Amlodipin sollte mit Vorsicht zusammen mit CYP3A4-Induktoren angewendet werden.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflussten Grapefruitsaft, Cimetidin, Aluminium/Magnesium (Antazidum) und Sildenafil die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Ethanol (Alkohol), Warfarin oder Ciclosporin nicht.
- Amlodipin hat keinen Einfluss auf Laborparameter.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasilamlo verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasilamlo bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe: Gegenanzeigen).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren. Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert (siehe: Gegenanzeigen).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Da nur ungenügende/begrenzte Informationen über die Ausscheidung von Aliskiren und Amlodipin in die Muttermilch bei Mensch und Tier vorliegen, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Anwendung von Rasilamlo bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rasilamlo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Rasilamlo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasilamlo vor.

Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren und 10 mg/kg/Tag Amlodipin nicht beeinträchtigt.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt wurden, wurden reversible biochemische Veränderungen in den Spermatozoenköpfen, die die Befruchtung beeinträchtigen können, berichtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei der Einnahme von Rasilamlo gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringfügigen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

Laboruntersuchungen

Bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist bei der Anwendung von Aliskiren, wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das RAAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt.

Zusätzlich zu den oben genannten Anforderungen ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer.

Es finden sich keine zusätzlichen Hinweise auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen, spezielle Notfallmaßnahmen und weitere Interaktionen mit Arznei- oder Lebensmitteln.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit essenzieller Hypertonie, auf die sich die Fachinformation von Rasilamlo bezieht, beinhaltet diese Patientengruppe (=Zielpopulation).

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Rasilamlo liegen keine Einschränkungen in der Zulassung vor. Somit existiert auch kein Anhang IV des European Assessment Reports (EPAR) für Rasilamlo.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit essenzieller Hypertonie, auf die sich die Fachinformation von Rasilamlo bezieht, beinhaltet diese Patientengruppe (=Zielpopulation).

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan für Rasilamlo (4) ist Teil der Zulassungsunterlagen und wurde von der European Medicines Agency (EMA) genehmigt. Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind darin beschrieben:

Sicherheitsbedenken ^a	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen
<p>Hypotonie gelistete Nebenwirkung bei Rasilamlo (häufig) und Amlodipin (gelegentlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Rasilamlo • wichtiges identifiziertes Risiko für Amlodipin • wichtiges potentiell Risiko für Aliskiren 	<p>Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salz- mangel (z. B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand sollte vor der Verabreichung von Rasilamlo ausgeglichen werden, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Rasilamlo in kontrollierten Kurzzeitstudien behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie niedrig (0,2 %).</p> <p>Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasilamlo wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren und Amlodipin. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.</p> <p>Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien mit Aliskiren behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1 %) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich (<1 %) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.</p> <p>Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.</p>
<p>Peripheres Ödem gelistete Nebenwirkung unter Rasilamlo (häufig), Aliskiren (Häufigkeit nicht bekannt) und</p>	<p>Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanberichtserfassung auch unter Therapie mit Aliskiren berichtet (Häufigkeit unbekannt). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen für Rasilamlo in klinischen Studien</p>

<p>Amlodipin (häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Rasilamlo • wichtiges identifiziertes Risiko für Aliskiren 	<p>waren periphere Ödeme, die in einer geringeren oder in einer mit der entsprechenden Amlodipin-Dosis vergleichbaren Inzidenz auftraten, aber häufiger als bei Aliskiren.</p> <p>Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid oder Ramipril gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Calciumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte eine zusätzliche Gabe von Aliskiren 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Aliskiren 150 mg / Amlodipin 5 mg 2,1 % vs. Amlodipin 10 mg 11,2 %).</p>
<p>Diarrhö gelistete Nebenwirkung unter Aliskiren (häufig) und Amlodipin (gelegentlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Aliskiren 	<p>Im Falle einer schweren und persistierenden Diarrhö sollte die Behandlung mit Rasilamlo beendet werden.</p>
<p>Hautausschlag gelistete Nebenwirkung unter Aliskiren (selten) und Amlodipin (selten und sehr selten)</p>	<p>Unter Aliskiren trat selten Hautausschlag auf. Unter Amlodipin traten selten Exanthem, Juckreiz, Purpura und Hautausschlag und sehr selten Erythema multiforme und Urtikaria auf.</p>
<p>Angioödem gelistete Nebenwirkung unter Aliskiren (selten) und Amlodipin (sehr selten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Aliskiren 	<p>Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte gilt als Kontraindikation für Rasilamlo.</p> <p>Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurden bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet. Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (ACE-Inhibitoren oder ARBs).</p> <p>Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, unter der Therapie mit</p>

	<p>Aliskiren Angioödeme zu entwickeln. Daher ist Vorsicht angezeigt bei der Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte. Solche Patienten sollten während der Behandlung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, engmaschig überwacht werden.</p> <p>Wenn ein Angioödem auftritt, muss Rasilamlo sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie und Überwachung bis zum vollständigen und dauerhaften Verschwinden der Anzeichen und Symptome erfolgen. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Zusätzlich müssen alle notwendigen Maßnahmen zur Freihaltung der Atemwege des Patienten getroffen werden.</p> <p>In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Hydrochlorothiazid war. Fälle von Angioödem oder Symptomen, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet.</p> <p>Falls irgendwelche Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion/ Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und ihren Arzt kontaktieren.</p>
<p>Hyperkaliämie</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Aliskiren 	<p>Patienten, die andere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hemmende Arzneimittel erhalten, und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Diabetes mellitus, haben während der Therapie mit Aliskiren ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie.</p> <p>Aufgrund der Erfahrungen bei der Anwendung anderer Präparate, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnte die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Substanzen, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels bewirken können (z. B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.</p>

	<p>Anstiege des Serumkaliums waren bei nur mit Aliskiren behandelten Patienten mit essenzieller Hypertonie geringgradig und selten (0,9 % im Vergleich zu 0,6 % unter Placebo). In einer Studie, in der Aliskiren in Kombination mit einem ACEI bei Diabetikern angewendet wurde, waren Anstiege der Serumkaliumwerte jedoch häufiger (5,5 %). Daher ist bei der Anwendung von Aliskiren bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das RAAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt.</p>
<p>Nierenfunktionsstörung einschließlich erhöhtem Serum-Kreatinin</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtiges identifiziertes Risiko für Aliskiren <p>Schwere Niereninsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtige fehlende Information für Aliskiren 	<p>Bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR <30 ml/min) ist Vorsicht angezeigt, da keine ausreichenden Informationen zur Sicherheit von Rasilamlo bei dieser Patientenpopulation vorliegen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte GFR 89-60 ml/min bzw. 59-30 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich</p> <p>In klinischen Studien wurden Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin 150 µmol/l oder 1,70 mg/dl bei Frauen und ≥177 µmol/l oder 2,00 mg/dl bei Männern und/oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Wegen fehlender Daten zur Sicherheit von Aliskiren in dieser Patientenpopulation ist bei hypertensiven Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.</p> <p>Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.</p> <p>Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung von Aliskiren</p>

	<p>über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet. Periphere Ödeme und Anstiege des Kreatininwertes im Blut wurden ebenfalls berichtet (Häufigkeit nicht bekannt).</p> <p>Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich, jedoch ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.</p>
<p>Reno-vaskuläre Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> wichtige fehlende Information für Aliskiren 	<p>Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.</p>
<p>Kolorektale Hyperplasie</p> <ul style="list-style-type: none"> wichtiges potentiell Risiko für Aliskiren 	<p>Das karzinogene Potenzial von Aliskiren wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde, als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250</p>

	<p>mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.</p> <p>Studien, die über bis zu 2 Jahren an Mäusen durchgeführt wurden, zeigten keine kanzerogenen Wirkungen von Amlodipin.</p>
<p>Ischämische Kolitis</p> <ul style="list-style-type: none"> wichtiges potentiell Risiko für Aliskiren 	Keine weitere Erläuterung
<p>Reduktion des Furosemidspiegels</p> <ul style="list-style-type: none"> identifizierte Wechselwirkung mit Aliskiren 	Bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28 % bzw. 49 % reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.
<p>Erhöhter Aliskiren-Spiegel bei potenten Pgp- Inhibitoren: Ciclosporin A und Itraconazol</p> <ul style="list-style-type: none"> identifizierte Wechselwirkung mit Aliskiren 	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-gp-Inhibitoren ist kontraindiziert.</p> <p>Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 mg und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert.</p>
<p>Erhöhter Aliskiren-Spiegel bei moderaten Pgp- Inhibitoren, Ketoconazol und Verapamil</p> <ul style="list-style-type: none"> identifizierte Wechselwirkung mit Aliskiren 	Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der Aliskiren-Plasmaspiegel (AUC und C_{max}) um 80 %. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Von P-gp-Inhibitoren kann angenommen werden, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Deshalb ist Vorsicht angebracht,

	<p>wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Erythromycin bei jungen Patienten und von Diltiazem bei älteren Patienten wurde die Plasmakonzentration von Amlodipin um 22 % bzw. 50 % erhöht. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch unklar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke Inhibitoren von CYP3A4 (d. h. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmakonzentration von Amlodipin in größerem Ausmaß als Diltiazem erhöhen können. Amlodipin sollte mit Vorsicht zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden. Jedoch wurden keine unerwünschten Ereignisse, die dieser Wechselwirkung zugeordnet werden können, berichtet.</p>
<p>Erhöhter Aliskiren-Spiegel mit anderen moderaten (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) oder potenten Pgp-Inhibitoren (Quinidin)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mögliche Wechselwirkung mit Aliskiren 	<p>Von P-gp-Inhibitoren kann angenommen werden, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.</p>
<p>Husten gelistete Nebenwirkung unter Amlodipin (sehr selten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pharmakologische Klasseneffekte von Aliskiren 	<p>Die Inzidenz von Husten war vergleichbar mit Placebo (0,6 %) und Aliskiren-behandelten Patienten (0,9 %).</p> <p>Die Kombination von Aliskiren und Ramipril zeigte eine verminderte Inzidenz von Husten (1,8 %) im Vergleich zur alleinigen Ramipril-Gabe (4,7 %).</p>
<p>Wechselwirkung mit NSAIDs</p> <ul style="list-style-type: none"> • pharmakologische Klasseneffekte von 	<p>Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige</p>

Aliskiren	Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.
<p>Schwangerschaft und Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> wichtige fehlende Information für Aliskiren 	<p>Kontraindikation: Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester.</p> <p>Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.</p> <p>Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert. Ärzte, die auf das RAAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären.</p> <p>Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren. Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.</p>
<p>Pädiatrische Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> wichtige fehlende Information für 	Es wird nicht empfohlen Rasilamlo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren einzusetzen, da zu wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population vorliegen.

Aliskiren	
Reduktion der kardio-vaskulären Morbidität und Mortalität <ul style="list-style-type: none"> wichtige fehlende Information für Aliskiren 	Die Wirkungen von Rasilamlo auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und die Gesamtmortalität sowie auf Endorganschäden sind derzeit nicht bekannt. Eine vorteilhafte Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie eine Schädigung von Zielorganen ist derzeit nicht bekannt.
Eingeschränkte Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> wichtige fehlende Information für Amlodipin 	Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Ausscheidung von Amlodipin vermindert, was zu einem Anstieg der AUC von etwa 40-60 % führt. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.
a: Definition der Sicherheitsbedenken siehe EMA-Guideline zu Risk-Management-Systemen (EMA/CHMP/96268/2005) (5)	

Bei allen o.g. Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Die Routinepharmakovigilanzaktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen auch externen Sicherheitsdatenbanken zu Kompetitorprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

Zusätzlich zu den Routinepharmakovigilanzaktivitäten sind bei folgenden Sicherheitsbedenken weitere Pharmakovigilanzaktivitäten im Risk-Management-Plan definiert (4):

Sicherheitsbedenken	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten
Diarrhö, Angioödem, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Kreatininanstieg), Kolorektale Hyperplasie, Ischämische Kolitis	<p><u>Für alle aufgeführten Sicherheitsbedenken:</u></p> <p>Spontanberichtserfassung: Monitoring durch gezielte Nachverfolgung der Spontanberichte zu nebenstehenden Ereignissen unter Verwendung eines Fragebogens/ einer Checkliste unabhängig davon ob der Fall schwerwiegend ist und unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang vermutet wird.</p> <p>Klinische Studien und Postmarketing-Studien: Monitoring</p>

	<p>durch gezielte Nachverfolgung der schwerwiegenden Berichte zu nebenstehenden Ereignissen, unter Verwendung eines Fragebogens / einer Checkliste. Fragebögen / Checklisten werden gemäß den lokalen – länderspezifischen – Vorschriften verwendet.</p> <p>Studie SPP100E2337: Eine placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Langzeitstudie zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, wobei die Sicherheit von einem unabhängigen Data Monitoring Board überwacht wird</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei Diarrhö:</u></p> <p>Monitoring durch gezielte Nachverfolgung der Spontanberichte erfolgt hier, unabhängig davon ob der Fall schwerwiegend ist oder ob ein Kausalzusammenhang vermutet wird, bei klinisch signifikanten Fällen einer Diarrhö (Krankenhausaufnahme, Hypovolämie, Elektrolytimbalance, Hypotonie, Synkope, Notwendigkeit einer i.v.-Flüssigkeitssubstitution, andere assoziierte schwerwiegende Ereignisse [z.B. Nierenfunktionsstörungen und Arrhythmien]).</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei Angioödem:</u></p> <p>Auf die PhVWG-Anfrage zu Angioödemem hin wurde von Novartis ein Antrag zur Labeländerung an das CHMP übermittelt. Diese Labeländerung wurde bereits in der Produktinformation umgesetzt.</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei Hyperkaliämie:</u></p> <p>Monitoring von Labordaten und Daten zu unerwünschten Ereignissen in klinischen Studien hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz (insbesondere Hyperkaliämie, die assoziiert ist mit Azidose und kardialer Toxizität)</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei Nierenfunktionsstörungen einschließlich Kreatininanstieg:</u></p> <p>Monitoring hinsichtlich Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Labordaten im Zusammenhang mit Ereignissen, die die Nierenfunktion/ Nierenversagen betreffen) in</p>
--	--

	<p>kontrollierten klinischen Studien unter besonderer Berücksichtigung der gefährdeten Patientenpopulationen (z.B. Diabetes, diabetische Nephropathie) in Monotherapie oder in Kombination mit ARB/ ACE-Inhibitoren entsprechend den Novartis Standardprozeduren.</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei kolorektaler Hyperplasie</u>:</p> <p>Alle relevanten Fälle einer kolorektalen Hyperplasie werden fortlaufend von einem Medical Safety Experten von Novartis evaluiert und von einem unabhängigen Data Monitoring Komitee überprüft.</p> <p>Weitere Informationen zu zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten <u>bei Ischämischer Kolitis</u>:</p> <p>Neue Berichte, die möglicherweise eine ischämische Kolitis beschreiben, werden nach einer Vorauswahl durch den verantwortlichen Arzneimittelsicherheitsexperten bei Novartis systematisch von einem externen Expertenpanel beurteilt. Eine epidemiologische Untersuchung zur Abschätzung der Inzidenz von ischämischer Kolitis in einer Patientenpopulation, die mit Antihypertensiva behandelt werden, ist geplant.</p>
Reduktion des Furosemidspiegels	Studie SPP100A2255: Einfach verblindete, placebo-kontrollierte, double-dummy Studie mit multiplen Dosisstärken zur Untersuchung der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Aliskiren und Furosemid in Patienten mit Herzinsuffizienz.
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Überwachung aller Berichte von Schwangerschaft und kongenitalen Fehlbildungen durch gezielte Nachverfolgung unter Verwendung eines Fragebogens / einer Checkliste. Alle entsprechenden Fälle werden hinsichtlich der folgenden Faktoren zielgerichtet nachverfolgt und auf Einzelfallebene analysiert:</p> <p>Komorbidität und medizinische und familiäre Vorgeschichte, Dosis und Dauer der Behandlung mit Aliskiren und Trimester der Exposition, Begleitmedikation, Zielorganspezifität</p>
Pädiatrische Patienten	Ein Studienprogramm zur Anwendung von Aliskiren in der Hypertoniebehandlung der pädiatrischen Population läuft. Eine pädiatrische Formulierung von Aliskiren in Form von

	<p>Minitabletten (3,125 mg) wurde entwickelt und wird in diesem pädiatrischen Programm verwendet.</p> <p>Es gibt kein spezielles pädiatrisches Programm zur Untersuchung der fixen Kombination Rasilamlo.</p>
Reduktion der kardio- vaskulären Morbidität und Mortalität	Studie SPP100E2337: Eine placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Langzeitstudie zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Die Maßnahmen zur Risikominimierung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wie angegeben umgesetzt.

Abgesehen von den oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen und den unter 3.4.1 angegebenen sind keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung vorgesehen. Die beschriebenen Maßnahmen sind Routinerisikominimierungsmaßnahmen und keine darüber hinausgehenden Maßnahmen werden als notwendig erachtet.

Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung sind vorgesehen im Zusammenhang mit:

- Fehlern bei der Medikationseinnahme: Sowohl Name, Farbgebung, Tablettenprägung als auch Bezeichnung von Rasilamlo wurden so gewählt, dass das Risiko für Fehleinnahmen minimal ist.
- Überdosierung: Farbgebung und Prägung der vier Stärken von Rasilamlo sind unterschiedlich gewählt, um das Risiko einer unbeabsichtigten falschen Dosierung minimal zu halten. Daher wird das Potenzial für Überdosierungen als gering eingeschätzt.
- Übertragung von Infektionserregern: Das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination des Endprodukts wird aufgrund des Herstellungsprozesses, der Umgebungsüberwachung und den zur Anwendung kommenden Reinigungsverfahren als gering eingestuft. Zudem wird Rasilamlo oral eingenommen. Somit besteht eine niedrige Wahrscheinlichkeit für die Übertragung von Infektionserregern bei der Anwendung von Rasilamlo.
- Missbrauch für illegale Zwecke: Aufgrund des Wirkmechanismus von Rasilamlo wird kein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial erwartet.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit essenzieller Hypertonie, auf die sich die Fachinformation von Rasilamlo bezieht, beinhaltet diese Patientengruppe (=Zielpopulation).

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation (1) zeigt sich der blutdrucksenkende Effekt von Rasilamlo innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Die Behandlung mit Rasilamlo ist beim Auftreten von schwerer und persistenter Diarrhö, Angioödem und Nierenversagen sofort zu beenden (1).

Entsprechend der Fachinformation von Rasilamlo ist „bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei der Anwendung von Aliskiren, wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das RAAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt“ (1).

In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz wird bei Gabe von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorenblockern die halbjährliche Kontrolle von Kalium, Harnstoff und Kreatinin empfohlen (6). Nur bei vorliegender Niereninsuffizienz, Elektrolytstörungen oder klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierungen sollten die Kontrollen häufiger erfolgen.

Die Nationale Versorgungsleitlinie zu den Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter empfiehlt die Kontrolle von Kalium und Kreatinin bei Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorenblockern ohne Angabe des empfohlenen Untersuchungsintervalls (7).

Basierend auf den vorliegenden Empfehlungen wird von halbjährlichen Kontrolluntersuchungen von Kalium, Harnstoff und Kreatinin ausgegangen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit essenzieller Hypertonie, auf die sich die Fachinformation von Rasilamlo bezieht, beinhaltet diese Patientengruppe (=Zielpopulation).

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung von Rasilamlo erfolgte anhand der Fachinformation zu Rasilamlo, eine zusätzliche Information wurden den aktuellen Fachinformationen (Stand nach Variation-Verfahren März 2011) zu Rasilez bzw. Rasilez HCT entnommen.

Neben der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wurden die entsprechenden regulatorisch erforderlichen Dokumente zur qualitätsgesicherten Anwendung herangezogen.

Die nationalen Versorgungsleitlinien zur Herzinsuffizienz und den Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter wurden über die Hompages des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien abgerufen (<http://www.versorgungsleitlinien.de>). Die über diesen Link einsehbaren Dokumente sind durch die Träger des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien, wie der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften autorisiert.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Novartis Pharma GmbH. Rasilamlo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (2) Novartis Pharma GmbH. Rasilez® (Wirkstoff Aliskiren). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (3) Novartis Pharma GmbH. Rasilez HCT®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 March
- (4) DiGiovanni R, Pehlivanov N, Islam B. Safety Risk Management Plan Aliskiren/Amlodipine. Version 2.0 updated with AtQ180d ed. 2010.

- (5) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. EMEA/CHMP/96268/2005. London, 14. November 2005. [last updated 2005] Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004888.pdf. (aufgerufen am 27.04.2011).
- (6) Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. Version 1.3. November 2010 basierend auf der Fassung vom Dezember 2009. [last updated 2010] Available from:
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl_hi_lang.pdf. (aufgerufen am 27. April 2011).
- (7) Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 1.2. 26. November 2010 basierend auf der Fassung von September 2010. [last updated 2010] Available from:
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf. (aufgerufen am 25.04.2011).