

IQWiG-Berichte – Nr. 120

**Aliskiren / Amlodipin –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A11-29  
Version: 1.0  
Stand: 10.02.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Aliskiren / Amlodipin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.11.2011

**Interne Auftragsnummer:**

A11-29

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Michael H. Freitag, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Kvitkina, Tatjana
- Gerber, Andreas
- Hausner, Elke
- Kaiser, Thomas
- Skipka, Guido
- Vervölgyi, Volker
- Zhou, Min

**Schlagwörter:** Aliskiren / Amlodipin; essenzielle Hypertonie; Nutzenbewertung

**Keywords:** aliskiren / amlodipine; essential hypertension; benefit assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.



2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	13
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>14</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	14
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	14
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>17</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	17
3.2.2	Verbrauch .....	17
3.2.3	Kosten.....	17
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	18
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile .....	18
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>19</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>20</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>20</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>20</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>20</b>
<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>21</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....</b>		<b>26</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: GKV-Zielpopulation beruhend auf Verordnungsdaten.....	16
Tabelle 2: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	20
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	Defined Daily Doses
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 14.11.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus den Wirkstoffen Aliskiren und Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und

medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus den Wirkstoffen Aliskiren und Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

#### **Fragestellung**

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Aliskiren und Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) wurde für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber einer Kombinationstherapie aus

- ACE-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- Kalziumantagonist (Amlodipin oder Nitrendipin).

Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu die fixe Kombination aus Aliskiren aus Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) mit einer freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet.

#### **Ergebnisse**

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Studien, die für die oben genannten Fragestellungen relevant gewesen wären, wurden vom pU nicht vorgelegt. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aliskiren / Amlodipin wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Bezüglich Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis wie folgt:

- Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Aliskiren und Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) wurde gemäß Zulassung [3] für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Der pU benennt im Dossier eine freie Kombination aus Aliskiren und Amlodipin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der eine Kombinationstherapie aus

- ACE-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- Kalziumantagonist (Amlodipin oder Nitrendipin)

benannt hat.

Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertung von Aliskiren / Amlodipin wurde daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Für die Feststellung des Studienpools stand lediglich die Studienliste des pU zur Verfügung. Diese enthielt keine relevante Studie. Die weitere Informationsbeschaffung (bibliografische Literaturrecherche, Suche in Studienregistern) führte der pU mit Blick auf die von ihm aufgeworfenen Fragestellungen durch, ohne die eigentlich relevante Fragestellung (Vergleich von Aliskiren / Amlodipin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu adressieren.

Insgesamt lag keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vor.

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zum einen eine Bewertung im Vergleich zu der von ihm gewählten Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren plus Amlodipin) präsentiert, zum anderen Ergebnisse zum Vergleich fixer Kombinationen mit jeglichen antihypertensiven Wirkstoffen mit den freien Kombinationen der gleichen Wirkstoffe vorlegt. Der pU leitet hieraus insgesamt einen Zusatznutzen für Aliskiren / Amlodipin ab.

*Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.*

### **2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der gegenüber der von ihm selbst gewählten Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin) einen beträchtlichen Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin feststellt.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Der pU hat in seine Bewertung keine relevante Studie zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich im Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Aliskiren / Amlodipin ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann [3].

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist eine Kombinationstherapie aus

- ACE-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- Kalziumantagonist (Amlodipin oder Nitrendipin).

Der pU hingegen legte eine freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU begründet diese Wahl im Dossier. Für seine Argumentation sind dabei vorrangig 2 Aspekte von Bedeutung:

- Definition der Zielpopulation
- Bedeutung des Therapiehinweises des G-BA zu Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### **Definition der Zielpopulation**

Der pU beschreibt im Dossier, dass sich für Aliskiren / Amlodipin 2 Subpopulationen der Zielpopulation, für die Aliskiren / Amlodipin gemäß Zulassung in Frage kommt, ableiten lassen: (1) Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren nicht ausreichend kontrolliert werden kann und (2) Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Der pU gibt explizit an, dass er die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie anerkennt, falls sich die Zielpopulation aus diesen beiden gemäß Zulassung definierten Subpopulationen zusammensetzt.

Der pU führt weiter aus, dass aus seiner Sicht eine dritte (alternative) Population definiert werden muss, die sich aus dem Therapiehinweis des G-BA zu Aliskiren ergibt [4]. Demnach könnte Aliskiren lediglich für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, eine Therapieoption darstellen. Mithin gelte diese Einschränkung in der Praxis in Deutschland dann auch für die Kombinationstherapie Aliskiren / Amlodipin. Darauf aufbauend beschreibt der pU de facto allerdings kein eingeschränktes Einsatzgebiet für Aliskiren / Amlodipin, sondern eine Erweiterung des Einsatzgebiets außerhalb der Zulassung: Der pU negiert das Kriterium „keine ausreichende Blutdruckkontrolle unter Amlodipin oder Aliskiren“ und gibt an, dass 74 000 GKV-Patienten für das „eingeschränkte“ Einsatzgebiet infrage kommen, für die Behandlung innerhalb der Zulassung jedoch nur 27 900 Patienten.

Insgesamt kann das Institut der Argumentation des pU zur Zielpopulation nicht folgen. Die Zielpopulation ergibt sich aus der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels, nicht durch etwaige Therapiehinweise zu Therapien, die in der Therapiekaskade vor dem zu bewertenden Arzneimittel eingesetzt werden. Dessen ungeachtet bleibt der pU in seiner Argumentation nicht konsequent, da er die vermeintliche Einschränkung durch den Therapiehinweis zu Aliskiren nicht auf die Population, die sich durch die Zulassung der Fixkombination Aliskiren / Amlodipin ergibt, bezieht, sondern auf alle Patienten mit essenzieller Hypertonie.

### **Bedeutung des Therapiehinweises zu Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Gemäß AM-NutzenV sollen als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde. Auch in diesem Zusammenhang verweist der pU auf den Therapiehinweis des G-BA zu Aliskiren. Demnach weise Aliskiren / Amlodipin mit Blick auf die Einschränkung des Anwendungsgebiets einen Sonderstatus auf, den es mit „keinem anderen Kombinationspräparat“ teile. Diese Einschränkungen seien nur für die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin ebenfalls gültig, und diese sei daher die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass der pU in seiner Argumentation erneut nicht von der Zielpopulation gemäß Zulassung ausgeht. Dessen ungeachtet sind seine weiteren Schlussfolgerungen nicht nachvollziehbar. Falls ein zu bewertendes Arzneimittel nur eingeschränkt eingesetzt werden kann, führt dies nicht dazu, dass dies auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich ist. Im Gegenteil kann z. B. ein Arzneimittel, das gemäß Zulassung als First-, Second oder Third-Line-Therapie eingesetzt werden kann, zweckmäßige Vergleichstherapie für ein Arzneimittel sein, das nur für die Third-Line-Therapie zugelassen ist. Entscheidend ist, dass die Vergleichstherapie das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels umfasst (bzw. Teile davon, wenn unterschiedliche Vergleichstherapien z. B. bei unterschiedlichen Schweregraden zweckmäßig sind).

### **Konsequenzen für die Nutzenbewertung**

Aus Sicht des Instituts ergibt sich aus den vom pU vorgetragenen Argumenten nicht, dass die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Für die Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu einer freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin zu bewerten. Zusätzlich bewertet der pU „ersatzweise“ die Frage, ob eine Fixkombination zweier antihypertensiver Wirkstoffe Vorteile gegenüber der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe hat. Der Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA ist kein Bestandteil des Dossiers des pU.

Als Konsequenz ergibt sich, dass das gesamte Modul 4, das auf den in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 formulierten Fragestellungen aufbaut, für die Nutzenbewertung nicht zu verwenden ist.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Der pU hat nicht nach der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert bzw. selektiert und keine Studien mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung aufgenommen. Daher wurde keine weitere Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

Eine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich nicht, da sich die Angaben des pU auf seine Fragestellung beziehen, bei der der pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

#### **Suche nach direkt vergleichenden Studien**

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Aliskiren / Amlodipin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt. Neben der bibliografischen Recherche hat der pU auch die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern durchgeführt. Weder für die Studienregistersuche noch für die

bibliografische Recherche waren die Selektionskriterien dazu geeignet, relevante Studien zu Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig zu identifizieren, da dies nicht die Fragestellung des pU war.

### **Suche nach Studien für weitere Untersuchungen**

Der pU hat neben der Durchführung indirekter Vergleiche auch die Möglichkeit, weitere Untersuchungen einzureichen, wenn keine direkten Vergleichsstudien mit Aliskiren / Amlodipin vorliegen oder diese keine Aussage über den Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin zulassen. Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach Studien gesucht, die Antihypertensiva in fixer Kombination zu denselben Medikamenten in freier Kombination vergleichen. Diese Suche beantwortet die eigentliche Fragestellung (Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht. Es wurde daher keine weitere Bewertung dieser vom pU durchgeführten Suche vorgenommen.

### **Zusammenfassung**

Die vom pU durchgeführte Recherche / Selektion bezieht sich nicht auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass die Informationsbeschaffung des pU zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung nicht geeignet ist.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der pU stellt in seinem Dossier gemäß den in der Dossiervorlage beschriebenen Anforderungen eine Liste aller randomisiert kontrollierten Studien mit Aliskiren / Amlodipin im relevanten Anwendungsgebiet ohne Einschränkung der Komparatoren dar. In dieser Liste findet sich keine abgeschlossene Studie im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wie zuvor dargelegt führt der pU die weitere Informationsbeschaffung mit Blick auf die von ihm aufgeworfenen Fragestellungen durch, ohne die eigentlich relevante Fragestellung (Vergleich von Aliskiren / Amlodipin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu adressieren.

Insgesamt bezieht sich der vom pU zusammengestellte Studienpool auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass der vom pU präsentierte Studienpool für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant ist.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2, 4.3.1.3 und 4.3.2 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung ein. Die Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass keine Ergebnisse zur Therapie mit Aliskiren / Amlodipin vorliegen, aus denen sich ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.

#### **2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf Studien mit der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant sind.

##### **2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung ein. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin).

Aus den Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ergeben sich insgesamt keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## **2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Der pU legt keine indirekten Vergleiche vor.

### **2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.2 des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage weiterer Untersuchungen im Hinblick auf die von ihm gestellten Fragestellungen. Diese haben für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz.

### **2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.3 des Dossiers.

Der pU begründet die Tatsache, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, im Hinblick auf die von ihm gestellten Fragestellungen. Diese haben für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz.

### **2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU hat im Dossier Ergebnisse zum Surrogatendpunkt „Blutdrucksenkung“ eingereicht.

Da der pU keine relevanten Studien mit Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung einschließt, wurden die Ausführungen des pU zur Verwendung des Surrogatendpunkts „Blutdrucksenkung“ nicht weiter bewertet.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Beschreibung der Erkrankung ist aus Sicht des Instituts angemessen. Die Zielpopulation hat der pU zunächst, wie er auf Seite 8 in Modul 3 erläutert hat, korrekterweise aus den zwei Subgruppen definiert:

- 1) Patienten, die auf Aliskiren als Monotherapie nicht angesprochen haben und
- 2) Patienten, die auf Amlodipin als Monotherapie nicht angesprochen haben.

Der pU zieht dann allerdings einen Therapiehinweis des G-BA [4] heran und definiert die Zielpopulation als die Patienten, die dem Therapiehinweis für Aliskiren entsprechend behandelt werden: „Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen.“ Wie in Abschnitt 2.7.1 bereits dargelegt, schließt sich das Institut dem pU diesbezüglich nicht an und bewertet seine Angaben als nicht nachvollziehbar.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Insgesamt ist in der Versorgung von Patienten mit Hypertonus laut pU ein Defizit zu erkennen. Im Besonderen stellt der pU auf die Stärkung von Compliance bzw. Persistenz als Argument des therapeutischen Bedarfs ab und verweist auf den Effekt von Aliskiren im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Bisher ist aber nur eine Assoziation einer erhöhten Plasmareninaktivität mit der Zahl an klinischen Ereignissen belegt, ein kausaler Zusammenhang konnte noch nicht demonstriert werden.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

###### **Zielpopulation**

Der pU stellt die Prävalenz des Hypertonus in Deutschland auch altersbezogen dar. Der pU erläutert richtig, dass eine sehr hohe Prävalenz der Hypertonie in Deutschland gegeben ist und dass sie vom Alter, Geschlecht sowie von der weiteren Bestimmung der Grenzen des Hypertonus abhängt. So führen unterschiedliche Definitionen für das Vorliegen eines Hypertonus, ob als ärztlich bestätigt oder allein auf einer Selbstauskunft beruhend, zu Werten der Prävalenz von etwa 20 % bis 60 % in der deutschen Bevölkerung. Nach der vom pU gelieferten Übersichtstabelle (Seite 21, Modul 3) kann man vermuten, dass die Prävalenz bei Männern etwa zwischen 30 % und 60 % und bei Frauen etwa zwischen 20 % bis 50 % liegt.

Der pU gibt insgesamt 74 000 Patienten an, die für Aliskiren / Amlodipin infrage kommen. Der pU weicht dabei, wie eingangs angemerkt, von den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA definierten Vorgaben für die Definition der Zielpopulation ab und bestimmt diese auf Grundlage eines Therapiehinweises [4] zu Aliskiren (Seite 10, Modul 3) „für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist“ einzusetzen.

Die Patientenzahl ergibt sich aus einer Analyse von IMS Health [5]. Im Einzelnen ist diese Quelle aus den folgenden Gründen als kritisch anzusehen: Zunächst wird nicht eindeutig erläutert, wie die 765 Arztpraxen, die Daten geliefert haben, für das Panel ausgewählt wurden. Weiterhin fehlen Hinweise zur Methode der Auswertung im Dossier. Außerdem macht IMS Health Annahmen, die so nicht gegeben sein müssen. Exemplarisch wird aus Sicht des Instituts daher angemerkt: (1) Der pU geht davon aus, dass sich ein Austausch aus dem Nichterreichen des Zielwerts ergibt. Dies muss aber nicht generell der Fall sein, da die antihypertensive Therapie auch umgestellt werden kann, wenn Nebenwirkungen auftreten. (2) Auch wird nicht erläutert, warum die Patienten in Verordnungshistorie mindestens fünf verschiedene Wirkstoffklassen gehabt haben müssen. Dies ist eine Operationalisierung des Therapiehinweises. Wenn sich aber aufgrund von Nebenwirkungen und Kontraindikationen schon bestimmte Wirkstoffklassen für Patienten verbieten, müssen sie nicht die maximale Zahl von fünf Wirkstoffklassen „durchlaufen“ haben. (3) Die Autoren (IMS Health) rechnen von den 360 700 Patienten mit Hypertonus, die in den insgesamt 765 eingeschlossenen Arztpraxen betreut werden, auf eine Anzahl von 14,6 Mio. behandelter Patienten mit Hypertonus in Deutschland hoch. Allerdings kann das Institut auf Basis der Angaben im Dossier diese Hochrechnung nicht nachvollziehen.

Diese Aspekte führen zu einer Unterschätzung (Bedingung fünf Wirkstoffklassen), aber zugleich auch zu einer Überschätzung (Switch interpretiert als Nichterreichen des Zielwerts) der Zielpopulation. Eine weitere Patientengruppe, die mit Amlodipin allein nicht ausreichend eingestellt ist, wird vom pU nicht berücksichtigt. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Zielpopulation daher nicht verwertbar.

Das Institut stellt in der Kürze der Zeit eine überschlägige Berechnung der Zielpopulation vor und stützt sich dabei auf die Daten des Arzneiverordnungs-Reports 2011. Im Jahr 2010 wurden 58,4 Mio. DDD Aliskiren [6] und 1273 Mio. DDD Amlodipin 2010 [7] verschrieben. Geht man davon aus, dass ein Patient gemäß Fach- und Gebrauchsinformation Aliskiren [8] bzw. Amlodipin [9] 1 bis 2 DDD täglich einnimmt, ergeben sich zwischen 0,08 Mio. und 0,16 Mio. Aliskiren-Patienten und 1,74 Mio. bis 3,49 Mio. Amlodipin-Patienten. Zu berücksichtigen ist, dass Amlodipin auch bei stabiler Angina pectoris gegeben werden kann. Folgerichtig müsste man diese Patientengruppe von den Amlodipin-Patienten abziehen, wobei auch Überschneidungen der Populationen möglich sind, wenn Patienten sowohl wegen Hypertonus als auch wegen Angina pectoris mit dem Calciumkanalblocker Amlodipin behandelt werden. Allerdings sind die Zahlen für die Verschreibung wegen Angina pectoris

rückläufig. Da die Verschreibungsdaten für die beiden Indikationen dem Institut derzeit nicht zugänglich sind, wird angenommen, dass ein Drittel von Amlodipin an Patienten mit Angina pectoris verschrieben wird.

Der Anteil der Patienten mit Hypertonus, die Amlodipin bzw. Aliskiren erhalten, aber nicht optimal eingestellt sind, ist mangels Datenquellen unbekannt. Nach Wolf-Maier et al 2004 [10] ist bei ca. 60 % der behandelten Patienten davon auszugehen, dass ihr Hypertonus nicht ausreichend kontrolliert ist.

Weiterhin ist unbekannt, welcher Anteil von Amlodipin bzw. Aliskiren als Monotherapie verordnet wird. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Viertel der Patienten mit Hypertonus eine Monotherapie erhält [11]. Zugleich zeigt eine Bewertung der DETECT-Studie, dass 36,4 % der antihypertensiven Therapieregime als Monotherapien durchgeführt werden [12]. Daher wird angenommen, dass ein Drittel des verschriebenen Amlodipin bzw. Aliskiren in Form einer Monotherapie verschrieben wird.

Das Institut nimmt an, dass bei den 3 Rechenschritten eine Unsicherheit von +/-10 % (relativ) zu berücksichtigen ist (siehe Tabelle 1). Ein vom pU angegebener GKV-Anteil von 86 % wird übernommen, da er plausibel ist.

Auf Grundlage der Annahmen ergeben sich ca. 156 600 bis 565 900 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 1: GKV-Zielpopulation beruhend auf Verordnungsdaten

<b>1273 Mio. DDD Amlodipin verschrieben</b>	<b>58,4 Mio. DDD Aliskiren verschrieben</b>
1,74 Mio. bis 3,49 Mio. Amlodipin-Patienten	0,08 Mio. bis 0,16 Mio. Aliskiren-Patienten
2/3 im Indikationsgebiet Hypertonus*	
60 % von behandelten Patienten nicht optimal eingestellt*	60 % von behandelten Patienten nicht optimal eingestellt*
1/3 in Form einer Monotherapie*	1/3 in Form einer Monotherapie*
86 % GKV-Patienten	86 % GKV-Patienten
145 500 bis 532 600 Amlodipin-Patienten in der GKV-Zielpopulation	11 100 bis 33 300 Aliskiren-Patienten in der GKV-Zielpopulation
156 600 bis 565 900 GKV-Zielpopulation	
Für die mit * gekennzeichneten Rechenschritte wurde eine Unsicherheit von +/-10 % berücksichtigt. DDD: Defined Daily Doses, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Mio: Millionen	

### Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU stützt sich auf die Kantar-Health-Datenbank [13] und gibt an, dass die „Zahl der Patienten mit Hypertonie in Deutschland von 35,2 Mio. im Jahr 2011 auf 36,3 Mio. im Jahr 2016“ wächst, „was einer Zunahme von insgesamt 3,1 % entspricht“. Aus dem gelieferten

„Screenshot“ der Tabelle mit Daten der Kantar-Health-Datenbank [13] ist aber nicht ersichtlich, mit welchen Annahmen und welcher Methode diese Entwicklung der Prävalenz berechnet wurde.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Ein vom pU angegebener GKV-Anteil von 86 % ist nachvollziehbar. Der pU gibt als Zielpopulation eine Anzahl von 74 000 GKV-Patienten an, die aus Sicht des Instituts eine deutliche Unterschätzung darstellt. Auf Grundlage der Verordnungsdaten geht das Institut von ca. 156 600 bis 565 900 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Würde man auf Grundlage der Zahlen der Kantar-Health-Datenbank [13] mit insgesamt ca. 35 bis 36 Mio. Patienten mit Hypertonus und nicht auf Grundlage der tatsächlich verordneten Antihypertensiva eine Berechnung der Zielpopulation vornehmen, würde diese nochmals größer ausfallen. Da dem Institut aber nur eine Spanne von Angaben zur Gesamtzahl der in Deutschland wegen eines Hypertonus behandelten Patienten zur Verfügung steht, wurde auf diese Berechnung verzichtet.

#### **3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen ist nicht belegt. Eine Anzahl von Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird daher vom Institut nicht ausgewiesen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU setzt nicht die vom G-BA vorgeschlagene Vergleichstherapie um, sondern vergleicht nur Aliskiren / Amlodipin in loser und fester Kombination. Die Angabe zur Behandlungsdauer des Präparats Aliskiren / Amlodipin ist korrekt. Die Angabe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht bewertet.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angabe zum Verbrauch des Aliskiren / Amlodipin ist korrekt. Die Angabe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht bewertet.

#### **3.2.3 Kosten**

Die Kosten des Aliskiren / Amlodipin sind richtig angegeben. Obwohl es keine Angabe des Zugriffszeitpunktes auf die Lauer-Taxe gibt, kann man aber aus einem vom pU beigefügten Dokument [14] erkennen, dass die Preisangaben aus der Lauer-Taxe vom 01. bzw. 15.05.2011 stammen. Zum 01.10.2011 hat der pU Aliskiren / Amlodipin aus dem Vertrieb

genommen. Gleichzeitig gab es eine Preiserhöhung des Apothekenverkaufspreises für Aliskiren / Amlodipin. Bspw. wird Aliskiren / Amlodipin 150/5 mg à 28 Tabletten von 50,66 € auf 50,99 € erhöht. Ein weiteres Beispiel ist Aliskiren / Amlodipin 300/10 mg à 98 Tabletten, von 150,06 € auf 151,19 €. Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nicht bewertet.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Unter der Einschränkung, dass die vom G-BA vorgesehene Vergleichstherapie fehlt, sind die Angaben vom pU bis auf eine Pauschale vollständig. Die Laborpauschale (EBM-Ziffer 12220, 1,40 €), die mit den Laboruntersuchungen einhergeht, fällt einmal pro Quartal an.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten des Aliskiren / Amlodipin sind korrekt angegeben. Die Zusatzkosten fallen bei bestimmten Patientensubgruppen an, die nicht beziffert werden. Da die Anzahl der Zielpopulation vom pU falsch angegeben ist, sind die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt nicht verwertbar. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nicht bewertet.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU wiederholt die Anzahl der Zielpopulation und gibt anschließend die Therapieabbruchrate an, nämlich 6 % nach 8 Wochen und 19,5 % nach 32 Wochen. Daraufhin führt der pU die Kontraindikation gemäß Fach- und Gebrauchsinformation Aliskiren / Amlodipin aus. Angaben zu Versorgungsanteilen werden nicht gemacht.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Der pU operationalisiert die Zielpopulation falsch und kommt auf eine Anzahl von 74 000 GKV-Patienten, die eine Subgruppe der Zielpopulation darstellen und somit eine deutliche Unterschätzung sind. Die Jahrestherapiekosten zu Aliskiren / Amlodipin sind korrekt angegeben. Da das Institut der vom pU gewählten Vergleichstherapie nicht folgt, können für die laut G-BA zweckmäßige Vergleichstherapie keine Angaben zu Kosten und den daraus folgenden Jahrestherapiekosten GKV insgesamt gemacht werden.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

##### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

##### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Der pU stellt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechend den Dossieranforderungen dar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

##### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung sind nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die fixe Kombination aus Aliskiren und Amlodipin (Aliskiren / Amlodipin) ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Aliskiren / Amlodipin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU gibt als Zielpopulation 74 000 GKV-Patienten an, was aus Sicht des Instituts eine deutliche Unterschätzung darstellt. Auf Basis der Verordnungsdaten geht das Institut von einer Zielpopulation zwischen 156 600 und 565 900 Patienten in der GKV aus (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU	Kommentar des Instituts
Aliskiren / Amlodipin (Rasilamlo <sup>®</sup> )	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation	74 000	Die Zielpopulation ist deutlich unterschätzt, da der pU diese nur auf Basis des Therapiehinweises bestimmt, aber nicht auf Basis des Anwendungsgebiets laut Fach- und Gebrauchsinformation.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben zu Jahrestherapiekosten für Aliskiren / Amlodipin sind korrekt. Sie bewegen sich zwischen 412,34 € (Aliskiren / Amlodipin 150/5 mg à 98 Filmtabletten) und 638,62 € (Aliskiren / Amlodipin 300/10 mg à 28 Filmtabletten). Aufgrund der abweichenden zweckmäßigen Vergleichstherapie werden deren Jahrestherapiekosten nicht bewertet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Aliskiren / Amlodipin (Rasilamlo®)	Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation	412,34 €bis 638,62 €	Die Angaben des pU für die Kosten von Aliskiren / Amlodipin pro Patient und Jahr sind korrekt. Die Jahrestherapiekosten GKV liegen auf Grundlage der vom Institut berechneten Größe der Zielpopulation zwischen 64,6 Mio. €und 361,4 Mio. € Angaben des pU zu Kosten für die vom G-BA vorgesehene zweckmäßige Vergleichstherapie liegen nicht vor.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

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

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

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

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

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

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

*Folgende Pharmakovigilanzaktivitäten wurden initiiert: Informationen aus der Spontanerfassung und Daten aus klinischen und Postmarketing-Studien zu Diarrhö, Angioödem, Hyperkaliämie, kolorektaler Hyperplasie und ischämischer Kolitis werden routinemäßig ausgewertet und gezielt anhand eines Fragebogens/einer Checkliste verfolgt. Letzteres gilt auch für berichtete Schwangerschaften. Fallberichte, die möglicherweise eine ischämische Kolitis beschreiben, werden durch ein externes Expertengremium beurteilt. Außerdem werden epidemiologische Untersuchungen*

*durchgeführt, um die Häufigkeit einer ischämischen Kolitis in einer mit antihypertensiven Medikamenten behandelten Population zu untersuchen. Alle relevanten Fälle von kolorektaler Hyperplasie werden zusätzlich von einem unabhängigen Überwachungsgremium (Data Monitoring Committee) geprüft. Die Studie SPP100E2337 liefert Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Aliskiren. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen Aliskiren und Furosemid werden in der Studie SPP100A2255 genauer analysiert. Im Rahmen des Pediatric Investigational Plan werden Studien zur Hypertoniebehandlung in der pädiatrischen Population mit Aliskiren 3,125 mg durchgeführt.“*

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO\\_2011-08-04.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf).
3. Novartis Pharma. Rasilamlo: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 02.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV [1440 A]: Therapiehinweis zu Aliskiren. Bundesanzeiger 2010; 62(56): 1326.
5. IMS Health. Dokumentation zur IMS Disease Analyzer Analyse 1. Analyse erstellt im Auftrag von Novartis Pharma GmbH. Stand Januar 2011.
6. Anlauf M. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2011: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2011. S. 225-260.
7. Eschenhagen T. Calciumantagonisten. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2011: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2011. S. 509-518.
8. Novartis Pharma. Razeliz: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 28.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Ratiopharm. Amlodipin-ratiopharm 10 mg N Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 28.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. 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; 43(1): 10-17.
11. Auch Kardiologe patzt beim Hypertonus. Medical Tribune 2007; 42(4): 11.
12. Labeit A, Klotsche J, Pieper L, Wehlung M, Wittchen HU. Assessment of pharmacotherapy and quality of blood pressure control in patients with hypertension with a large primary care-based study (DETECT) in Germany [online]. In: 3. Deutscher Atherosklerosekongress; 19.-20.09.2008; Mannheim, Deutschland; Abstractband. S. 26. 2008

[Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.atherosklerose-kongress.de/typo3/fileadmin/pdf/abstractband.pdf>.

13. Kantar Health. Epi Database [online]. [Zugriff: 02.02.2011]. URL: <http://www.epidb.com>.

14. Lauer. Lauer-Taxe Auftragsbestätigung Rasilamlo. 20.04.2011.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Freitag, Michael. H.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

**Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Die Bewertung sollte unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.