

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Enalapril (Herzinsuffizienz, ab Geburt bis ≤ 17 Jahre)

Vom 15. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Enalapril gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO).

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels Aqumeldi mit dem Wirkstoff Enalapril ist der 1. März 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO fristgerecht am 29. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Enalapril nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi) gemäß Fachinformation

Aqumeldi wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril oder Sacubitril/Valsartan

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Gemäß Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet werden, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.

Zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion sind neben Enalapril der ACE-

Hemmer Captopril, die Fixkombination aus einem ARB² und ARNI³ Sacubitril/Valsartan, sowie Digitalisglykoside zugelassen.

- zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.
- zu 3. Folgender Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegt für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie)
 - Sacubitril/Valsartan vom 7. Dezember 2023.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die vorliegende Evidenz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ist insgesamt limitiert. Die deutsche S2k Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“⁴ wurde seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Die Aussagen in der besagten Leitlinie sowie die Äußerungen der Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz die leitlinienbasierten Therapieoptionen von Erwachsenen in diesem Anwendungsgebiet grundsätzlich übernommen werden.

Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen stellen ACE-Inhibitoren (ACEi), AT1-Rezeptorblocker, ARNI, Betarezeptorblocker, SGLT-2-Inhibitoren sowie MRA⁵ prognoseverbessernde Substanzgruppen dar. Sofern Erwachsene mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion noch nicht alle prognoseverbessernden Substanzen erhalten und weiterhin symptomatisch sind, soll unter Berücksichtigung individueller Therapieziele, Komorbidität und Verträglichkeit eine weitere Therapieintensivierung, einschließlich Diuretika, empfohlen werden.

Gemäß Leitlinie⁶ liegt für die Anwendung von ARNI (*Sacubitril/Valsartan*) bei Erwachsenen, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind, Evidenz mit moderater Aussagesicherheit vor. Für nicht mit ACEi/ARB vorbehandelte Erwachsene und/oder mit *de novo* Herzinsuffizienz ist die Aussagesicherheit der Evidenz niedrig. Zusammenfassend empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen mit fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie mit ACEi/ARB oder ggf. auch initial.

² ARB = AT1-Rezeptorblocker

³ ARNI = Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor

⁴ AWMF-Registernummer 023/006 Stand 31.10.2015, gültig bis 30.10.2020

⁵ MRA = Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

⁶ Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. 2023 [abgerufen am 18.07.2024] DOI: 10.6101/AZQ/000510. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>

Digitalisglykoside können lediglich Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit prognoseverbessernden Wirkstoffen erheblich symptomatisch bleiben, dosiert nach Zielplasmakonzentration, empfohlen werden.

Insgesamt stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln der oben genannten Wirkstoffklassen bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlt bisher hinreichende Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.

Captopril ist zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz zugelassen und wird in der Versorgung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz regelhaft eingesetzt.

Sacubitril/Valsartan ist ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Anwendung bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen zugelassen.

Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.

Ausgehend von den zugelassenen medikamentösen Optionen für das Anwendungsgebiet wird zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Captopril und Sacubitril/Valsartan sowie der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz für die Patientenpopulation a) Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen bis ≤ 17 Jahre Captopril oder Sacubitril/Valsartan als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Patientenpopulation b) Säuglinge und Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr wird der Wirkstoff Captopril als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z.B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enalapril wie folgt bewertet:

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis ≤ 17 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vor. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.

In die Studie WP08 wurden 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen, die eine Herzinsuffizienz mit Anzeichen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion aufwiesen. In die Studie WP09 wurden 70 Kinder ab der Geburt bis < 6 Jahre mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen, die eine Reduzierung der Nachlast mittels medikamentöser Therapie benötigten. Insgesamt wurden 86 Kinder in der Extensionsstudie WP10 weiterbehandelt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die vorgelegten Studien WP08, WP09 und WP10 keinen Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind die Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ausschluss der Studie PANORAMA-HF (Vergleich Enalapril mit Sacubitril/Valsartan)

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Bewertung der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz (Patientenpopulation a) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan.⁷ Dieser Vergleich entspricht grundsätzlich der Umsetzung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF aus, da diese das definierte Selektionskriterium einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag nicht erfüllt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Studie PANORAMA-HF auszuschließen, wird als nicht sachgerecht erachtet. Zwar ergeben sich Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF (0,2 mg/kg pro Einzeldosis zweimal täglich, maximal 20 mg pro Tag) und der empfohlenen Erhaltungsdosis

⁷ Hinsichtlich der Bewertung der Studie PANORAMA-HF siehe Beschluss und Tragende Gründe zur frühen Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im neuen Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion im Alter von 1 bis 17 Jahren <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/#beschluesse> sowie den entsprechenden IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A23-56 und Addendum A23-103).

von Enalapril gemäß Zulassung (0,15 bis 0,3 mg/kg, maximal 20 mg pro Tag), jedoch rechtfertigt dies nicht den Studienausschluss.

In der Studie PANORAMA-HF wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis ≤ 17 Jahren mit einer chronischen Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion für 52 Wochen untersucht. Damit entspricht das Patientenkollektiv in der Studie PANORAMA-HF der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Enalapril. Für den Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan wurde Enalapril als flüssige Darreichungsform mit einer Anfangsdosis von 0,1 bis 0,2 mg/kg bei den jüngeren Kindern schrittweise auf eine Zieldosis von 0,4 mg/kg pro Tag hochtitriert. Bei der Anwendung von Enalapril als Tablette wurde die Dosis von 5 bis 10 mg am Tag auf die Zieldosis von täglich 20 mg erhöht.

Auch wenn das Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF von der zugelassenen Dosierung geringfügig abweicht, stellt die Enalapril-Gabe insgesamt eine hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung dar. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF wird daher als nicht sachgerecht angesehen.

In der Gesamtschau legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine Daten vor, die einen Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Aqumeldi mit dem Wirkstoff Enalapril.

Enalapril ist zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril oder Sacubitril/Valsartan bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.

Zwar identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan, schließt jedoch diese Studie aufgrund geringfügiger Abweichungen von den zugelassenen Enalapril-Dosierungen aus. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF ist nicht sachgerecht. Die Gabe von Enalapril in der Studie stellt eine hinreichende Annäherung an eine zulassungskonforme Anwendung dar.

Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.

Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Für die Angabe der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der jeweiligen Patientenpopulation wird die Berechnung des IQWiG berücksichtigt.⁸

Es wird auf Basis der Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet von Enalapril nur Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz umfasst sind, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.

Zur Einordnung der Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis 17 Jahre mit Herzinsuffizienz liegen Angaben zur GKV-Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan aus dem Jahr 2023. Im Vergleich zum Bewertungsverfahren von Sacubitril/Valsartan⁹ liegen die angegebenen Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) von Enalapril höher.

Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren⁸ bei der Bestimmung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation von Enalapril ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Bestimmung der Patientenzahlen im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan war mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wurde daher von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation ausgegangen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aqumeldi (Wirkstoff: Enalapril) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2024):

⁸ Dossierbewertung des IQWiG Enalapril, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 28.05.2024.

⁹ Dossierbewertung des IQWiG Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 31.10.2023.

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/agumeldi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enalapril sollte durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von unter 1-jährigen Kindern beträgt 7,6 kg, von 1-jährigen Kindern 11,6 kg und von 17-Jährigen 67,0 kg¹⁰. Bei der Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht eines Neugeborenen wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 3,46 kg herangezogen. Dieses ergibt sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Jungen (3,53 kg) und eines Mädchens (3,39 kg)¹¹.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächst höhere bzw. niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Gemäß Fachinformation liegt die Ziel-/Erhaltungsdosis für Enalapril bei 0,15 mg/kg bis 0,3 mg/kg (maximal 20 mg) pro Tag. Für beide Patientenpopulationen wird als Ziel-/Erhaltungsdosis 0,15 mg/kg in der Untergrenze herangezogen. Für die Patientenpopulation a) stellt die Maximaldosis von 20 mg Enalapril die Obergrenze dar. Für die Patientenpopulation b) stellt die Ziel-/Erhaltungsdosis 0,3 mg/kg die Obergrenze dar.

Gemäß Fachinformation von Sacubitril/Valsartan sind die Filmtabletten nicht für die Kinder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg geeignet. Für diese Patientengruppe wird das Granulat als Berechnungsgrundlage herangezogen. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von über 40 kg stehen zwei Darreichungsformen des Kombinationsarzneimittels Sacubitril/Valsartan zur Verfügung: Granulat und Filmtabletten. Da nur mit den Filmtabletten die genaue Dosierung gemäß Fachinformation erreicht werden kann, werden zur Kostenberechnung dieser Patientengruppe die Filmtabletten herangezogen.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darrei-

¹⁰Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

¹¹Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [letzter Zugriff am 8. Juli 2024] (KiGGS).
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMA04zjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

chungsform für das jeweilige Kind von < 1 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Filmtablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet. Vorliegend eignet sich die niedrigste mögliche Dosierung der Captopril Tabletten (6,25 mg je Anwendung) erst für 5-jährige Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg. Gemäß Fachinformation von Captopril beträgt die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr 0,3 mg/kg. Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegt die Anfangsdosis bei 0,15 mg/kg.

Behandlungsdauer:

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enalapril	Kontinuierlich, 1 bis 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sacubitril/Valsartan	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Captopril	Kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

b) Kinder ab der Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enalapril	Kontinuierlich, 1 bis 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Captopril	Kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril SMT	0,15 mg/kg - 0,3 mg/kg \triangleq 1,74 mg – 20 mg	1,74 mg – 20 mg	7x 0,25 mg – 80 x 0,25 mg	365,0	2 555 x 0,25 mg – 29 200 x 0,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sacubitril/ Valsartan GEK	Kinder unter 40 KG				
	3,1 mg/kg = 36 mg	72 mg	6x 6 mg/6 mg	365,0	2 190,0 x 6 mg/6 mg
Sacubitril/ Valsartan FTA	Kinder ab 40 KG				
	72 mg/78 mg ¹² – 97 mg/103 mg	144 mg/ 156 mg – 194 mg/ 206 mg	6x 24 mg/26 mg – 2x 97 mg/103 mg	365,0	2190 x 24 mg/26 mg – 730 x 97 mg/103 mg
Captopril 1-Jährige LSE	0,3 mg /kg = 3,5 mg \triangleq 3,5 ml	10,5 mg \triangleq 10,5 ml	3x 3,5 ml	365,0	1 095 x 3,5 ml = 3 832,5 ml
Captopril 5-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 6,2 mg \triangleq 6,2 ml	18,6 mg \triangleq 18,6 ml	3x 6,2 ml	365,0	1 095 x 6,2 ml = 6 789 ml
Captopril 5 bis 6-Jährige TAB	0,3 mg/kg = 6,2 mg- 7,1 mg	18,75 mg	3x $\frac{1}{2}$ 12,5 mg	365,0	1 095 x $\frac{1}{2}$ 12,5 mg
Captopril 17-Jährige TAB	20,1 mg	56,25 mg	3x 12,5 mg + 3x $\frac{1}{2}$ 12,5 mg	365,0	1 095 x 12,5 mg + 1 095 x $\frac{1}{2}$ 12,5 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TAB = Tabletten					

¹² Dosierung für Kinder ab 6 Jahre mit einem KG von 23,6 kg

b) Kinder ab der Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril SMT	0,15 mg/kg - 0,3 mg/kg ≙ 0,52 mg – 2,28 mg	0,52 mg – 2,28 mg	2x 0,25 mg – 9x 0,25 mg	365,0	730 x 0,25 mg- 3 285 x 0,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Captopril LSE	0,15 mg/kg = 0,52 mg – 1,14 mg ≙ 0,52 ml – 1,14 ml	1,56 mg - 3,42 mg ≙ 1,56 ml - 3,42 ml	3x 0,5 ml – 3x 1,1 ml	365,0	1095 x 0,5 ml = 547,5 ml – 1095 x 1,1 ml = 1204,5 ml
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril 0,25 mg	100 SMT	141,54 €	2,00 €	7,21 €	132,33 €
Captopril 5 mg/ml	100 LSE	150,40 €	2,00 €	6,60 €	141,80 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Captopril 12,5 mg ¹³	100 TAB	13,29 €	2,00 €	0,16 €	11,13 €
Sacubitril/Valsartan 6 mg/6 mg	60 GEK	25,04 €	2,00 €	0,00 €	23,04 €
Sacubitril/Valsartan 24 mg/26 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	0,00 €	453,98 €
Sacubitril/Valsartan 97 mg/103 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	0,00 €	453,98 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

b) Kinder ab der Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril 0,25 mg	100 SMT	141,54 €	2,00 €	7,21 €	132,33 €
Captopril 5 mg/ ml	100 LSE	150,40 €	2,00 €	6,60 €	141,80 €

Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

¹³Festbetrag

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Enalapril (Aqumeldi); Stand: November 2023

b) Kinder ab der Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Enalapril (Aqumeldi); Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enalapril beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Februar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enalapril beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2024 31. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken