



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Enalapril (D-1029)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juli 2024
von 11:15 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Proveca GmbH**:

Frau Dr. Müller
Frau Wilhelmi
Herr Dr. Schlüter
Herr Dr. Löff

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e. V. (DGPK)**:

Frau Prof. Dr. Herberg

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Berlin**:

Frau Dr. Weiss

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Zalesiak
Herr Völkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA**:

Frau Dr. Schmölder
Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit Enalapril, ein PUMA, zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt. Das ist eine Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai dieses Jahres und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, zu dem Stellungnahmen eingegangen sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Proveca GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e. V. und von Frau Dr. Katja Weiss von der Klinik für angeborene Herzfehler, Kinderkardiologie, hier an der Charité, von Boehringer Ingelheim Pharma, Bristol-Myers Squibb, dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Proveca GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Müller, Frau Wilhelmi, Herr Dr. Schlüter und Herr Dr. Löff, für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e. V. Frau Professor Dr. Herberg – sie fehlt noch –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Zalesiak und Herr Völkel, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Schmölder und Frau Dr. Hoppe sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, und dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Proveca?

Frau Wilhelmi (Proveca): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Wilhelmi.

Frau Wilhelmi (Proveca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Tag, verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zur Nutzenbewertung von Aqumeldi Stellung zu nehmen. Ich möchte zunächst unser Team und anschließend Proveca kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Lothar Schlüter aus der Medizin. Auf der anderen Seite sitzen Dr. Nicole Müller und Dr. Achim Löff, die beide maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich waren. Mein Name ist Franziska Wilhelmi. Ich bin die Geschäftsführerin der Proveca Germany GmbH und werde im Verlauf der Anhörung als Ihr primärer Ansprechpartner agieren und gegebenenfalls Ihre Fragen zur vertiefenden Beantwortung an meine Kolleginnen und Kollegen weitergeben.

Proveca ist ein kleines pharmazeutisches Unternehmen aus Großbritannien, das auf die Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln für einen nicht abgedeckten medizinischen Bedarf bei Kindern spezialisiert ist. Heute sind wir hier, um über das Fertigarzneimittel Aqumeldi zu sprechen. Aqumeldi wurde als PUMA-Arzneimittel zugelassen und enthält den altbekannten Wirkstoff Enalapril in einer neuen innovativen, kindgerechten Darreichungsform. Enalapril gehört zu der Substanzklasse der ACE-Inhibitoren, die regelhaft für alle Patienten mit Herzinsuffizienz in den Leitlinien empfohlen werden, sowohl als Erstlinientherapie als auch gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Substanzklassen, sofern angezeigt. Jedoch konnte Enalapril bisher nur off-label in Form von hochdosierten

Tabletten bzw. als Rezepturarzneimittel ohne eindeutige, in der Zielpopulation geprüfte Dosierungsempfehlungen bei Kindern verordnet werden.

Aqumeldi ist angezeigt zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren, wobei wir nicht von der akuten, sondern von der chronischen Herzinsuffizienz sprechen. Die chronische Herzinsuffizienz bei Kindern ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit stark eingeschränkter Lebensqualität und erhöhter Mortalitätsrate im Vergleich zu Kindern ohne Herzinsuffizienz, aber auch im Vergleich zu Erwachsenen mit Herzinsuffizienz. Gleichzeitig stellt die pädiatrische Herzinsuffizienz die häufigste Indikation zur Herztransplantation im Kindesalter dar.

Die pädiatrische Herzinsuffizienz kann bereits bei der Geburt auftreten oder sich in jedem Stadium der Kindheit entwickeln. Sie bedarf regelhaft einer dauerhaften medikamentösen Therapie, oft bereits im frühen Kindesalter. Umso wichtiger sind eine kindgerechte Darreichungsform und eine gute Verträglichkeit mit unbedenklichem Sicherheitsprofil. Dazu gehört auch eine im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüfte Dosierung. Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind für Kinder ungeeignet. Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken, und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar.

In der Konsequenz war bislang in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosis-Variabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar. Bereits 2007 regte die WHO im „Better Medicines for Children“-Programm speziell die Entwicklung von flexiblen orodispersiblen Darreichungsformen für Kinder an.

Von der EMA, für die Acrylic Working Party, wurde 2009 der nicht mehr patentgeschützte Wirkstoff Enalapril für pädiatrische Studien priorisiert. Daraufhin wurde von der Europäischen Union das Projekt LENA gefördert. LENA steht für Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents. Ziel dieser Forscherinitiative war es, für Enalapril eine altersgerechte Darreichungsform zu entwickeln, die zur Anwendung bei Kindern ab Geburt geeignet ist und so den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einem zugelassenen Enalapril-Produkt für Kinder mit Herzinsuffizienz deckt.

Das Entwicklungsprogramm wurde auf der Basis der Empfehlung des PETCO ohne Industriebeteiligung erstellt. Das LENA-Projekt hatte zwei Hauptergebnisse: zum einen eine zwei Millimeter kleine, für alle Altersgruppen kindgerechte Schmelztablette, zum anderen die Generierung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten für Enalapril als Schmelztablette, die erstmals eine belastbare, wirksame und sichere Dosierungsempfehlung für Kinder ermöglicht und die Wirkstoffexposition mit der von Erwachsenen vergleichen lässt. Die zwei Millimeter kleinen Schmelztabletten lösen sich bereits in wenigen Sekunden auf der Zunge oder in der Mundhöhle auf und müssen nicht als Ganzes hinuntergeschluckt werden.

Ein weiterer großer Nutzen der niedrigdosierten Schmelztabletten ist, dass sie eine präzise Dositration erlauben, was insbesondere für die empfohlene langsame Hochtitation von einer Anfangsdosis auf eine Erhaltungsdosis vorteilhaft ist. Die kindgerechte Formulierung der kleinen Schmelztablette ist eine Innovation, die einen erheblichen Aufwand in der Entwicklung verursacht hat. Aqumeldi wird in Deutschland produziert und ist sehr aufwendig in der Herstellung. Zum Beispiel existiert weltweit keine Maschine, die sich zur automatisierten Konfektionierung dieser kleinen Schmelztabletten eignet.

Mit Aqumeldi steht nun erstmals ein Fertigarzneimittel des Wirkstoffs Enalapril zur Verfügung, das in einer kindgerechten Darreichungsform im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde, sodass eine

sichere Behandlung mit einer wirksamen Dosierung für Kinder mit Herzinsuffizienz möglich ist.

Neben der allgemeinen Würdigung der Vorteile für die jungen Patienten, die sich aus der innovativen kindgerechten Darreichungsform ergeben, beschäftigt uns im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Aqumeldi vor allem ein Aspekt, und zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aqumeldi. ACE-Inhibitoren wie Enalapril sind der Goldstandard für die Erstlinientherapie der Herzinsuffizienz, sowohl im symptomatischen als auch im asymptomatischen Stadium und in Kombination mit weiteren Substanzklassen auch für eine intensiviertere Therapie.

Im Gegensatz dazu kommt die Fixkombination Sacubitril/Valsartan in der klinischen Praxis regelhaft erst dann zur Anwendung, wenn eine intensiviertere Therapie mit ACE-Inhibitoren nicht ausreicht, das heißt nur für Patienten, für die ein ACE-Inhibitor nicht mehr angezeigt ist. Mit anderen Worten liegt die Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei Kindern in der Praxis außerhalb des Anwendungsgebiets von ACE-Inhibitoren und kommt daher aus unserer Sicht nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Aqumeldi infrage.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen gern für Ihre Fragen zur Verfügung und freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wilhelmi, für diese Einführung. Frau Professor Dr. Herberg, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, das ist nicht der Fall. Dann würde ich die Frage an Herrn Professor Rascher von der AkdÄ richten. Herr Rascher, können Sie uns sagen, wie Kinder, Säuglinge, Jugendliche mit einer Herzinsuffizienz gemeinhin behandelt werden? Frau Wilhelmi hat gerade am Schluss dazu einige Takte gesagt. Das ist wichtig für die Beurteilung der Frage, was hier die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Ich weiß nicht, ob sich die AkdÄ dazu geäußert hat, aber Sie sind auch im Thema. Bitte schön, Herr Professor Rascher.

Herr Rascher (AkdÄ): Ja, ich kann mich dazu äußern. Es ist so: Bei der chronischen Herzinsuffizienz sind ACE-Hemmer Therapiestandard. Es gibt aber keine Studie, die zeigt, dass patientenrelevante Endpunkte, beispielsweise Verhinderung von Tod oder von Transplantation, verbessert werden, anders als bei den Erwachsenen. Bei den Erwachsenen ist das so. Letztendlich behandelt man in Analogie zu den Erwachsenen. Das ist in allen Leitlinien, das ist auch Standard.

Es gibt aber eine zugelassene Therapie, das ist Captopril. Die Frage ist: Warum hat man nicht Enalapril mit Captopril verglichen? Oder warum hat man das bei dieser hochinnovativen Darreichungsform nicht gegen Enalapril-Tabletten im Vergleich getestet? Dann hätten wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Letzten Endes sind in den Leitlinien, die derzeit revidiert werden, immer noch die ACE-Hemmer das Mittel der Wahl in der Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern.

Die Eindosierung ist etwas schwierig, vor allem bei Säuglingen und Neugeborenen. Die haben ein aktiveres Renin-System, also muss man vorsichtiger dosieren. Letzten Endes ist in der Studie WP08 und WP09 gezeigt, dass man ganz vorsichtig eindosieren kann. Aber aus den Studien, die wir mit Sacubitril/Valsartan und auch aus anderen Literaturstellen haben, wissen wir, dass die Eindosierung nicht ganz so vorsichtig vorgenommen werden muss, also schneller bewerkstelligt werden kann. Insgesamt bietet das neue Medikament eine neue Darreichungsform. Leider ist es nicht gelungen, die zweckmäßige Vergleichstherapie Captopril, die zugelassen ist, im Vergleich zu testen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. Ich schaue jetzt in die Runde. Wer hat Anmerkungen, Fragen? – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Nichtsdestotrotz haben wir schon das Verfahren für Sacubitril/Valsartan durchgeführt und den Komparator Enalapril gewählt. Sie wissen sicherlich auch um das

Verfahren, dass wir diese Studie herangezogen haben. Daher noch einmal die Frage: Warum haben Sie die Studiendaten nicht eingereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU?

Herr Dr. Löff (Proveca): Darauf würde ich gerne antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Löff.

Herr Dr. Löff (Proveca): Es gibt gleich drei Gründe, warum wir die PANORAMA-HF-Studie nicht dargestellt haben. Ich würde mit dem gravierendsten starten. Das ist, dass in der PANORAMA-HF-Studie nicht das zu bewertende Arzneimittel untersucht wird. Um einen Schritt zurückzugehen, hier geht es um die Bewertung eines PUMA-Arzneimittels mit einem altbekannten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoff. Aqumeldi ist nicht der Nutzenbewertung unterworfen, weil es sich um einen neuartigen Wirkstoff handelt, sondern es unterliegt der Nutzenbewertung wegen der PUMA-Zulassung. Das ist wegen des Status als PUMA-Arzneimittel, das heißt produktbezogen und nicht wirkstoffbezogen.

Wir wissen beispielsweise aus der Nutzenbewertung von Alkindi, dass die Bewertung von PUMA-Arzneimitteln produktbezogen und nicht wirkstoffbezogen erfolgt. Bei Alkindi war es damals beispielsweise so, dass sich das PUMA-Arzneimittel Alkindi mit dem Wirkstoff Hydrocortison gegen den gleichen Wirkstoff Hydrocortison, nur in Form anderer Präparate oder Darreichungsformen vergleichen musste. Das zeigt, dass bei einer PUMA-Bewertung eine Einschränkung des Studienpools auch in Studien vorzunehmen ist, die wirklich das zu bewertende Arzneimittel untersuchen. Das ist der erste Grund, warum wir uns auf Studien mit Aqumeldi beschränkt haben.

Der zweite Grund, warum die PANORAMA-HF-Studie aus unserer Sicht generell noch für die vorliegende Fragestellung relevant wäre, ist, dass neben der Darreichungsform auch die Dosierung sehr deutlich von der Zulassung abweicht. Die Dosierungen, die von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF verabreicht wurden, weichen sehr deutlich von den Vorgaben in der Fachinformation von Aqumeldi ab. Beispielsweise liegen wir bei der Anfangsdosis in der PANORAMA-Studie um einen Faktor 10 über den Empfehlungen der Fachinformation und bei der Zieldosis immer noch bei einer bis zu einem Faktor 2,7 höheren Dosierung. Das sind sehr deutliche Abweichungen, die sich hier gegenüber der Zulassung von Aqumeldi feststellen lassen müssen.

Der dritte Punkt – das hat Frau Wilhelmi in ihrem Eingangsstatement angesprochen – ist aus unserer Sicht generell im Anwendungsgebiet von Enalapril im Vergleich zu Sacubitril/Valsartan untergeordnet, weil sich die Anwendungsgebiete in der klinischen Praxis kaum überschneiden; denn, wie gesagt, in der Praxis ist Sacubitril/Valsartan etwas salopp gesagt eine Art Letztlinientherapie, die dann zum Einsatz kommt, wenn ein ACE-Hemmer, auch in Kombination mit einer Substanzklasse, nicht mehr angezeigt ist. Das heißt, Sacubitril/Valsartan ist aus unserer Sicht für Patienten angezeigt, für die ein ACE-Hemmer nicht mehr angezeigt ist. Das heißt, wir sind hier in einem anderen Patientenkreis unterwegs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Löff. – Frau Bickel, zufrieden oder Nachfrage?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Groß vom GKV SV.

Frau Groß: Ich habe auch eine Frage zu den Anwendungsgebieten von Enalapril hier vorliegend und von Sacubitril/Valsartan. Welche Rolle spielt diese andere Formulierung, die sich bei Sacubitril/Valsartan auf die linksventrikuläre Dysfunktion bezieht? Spielt das in der Praxis eine Rolle? Gibt es da Unterschiede, oder trifft man diese Unterscheidung bei der Herzinsuffizienz bei Kindern so, wie man sie im Anwendungsgebiet bei Erwachsenen macht? Das wäre für uns relevant. Inwieweit sind die Anwendungsgebiete formal vergleichbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Herr Professor Rascher, Sie haben sich gemeldet.

Herr Rascher (AkdÄ): Die Anwendungsgebiete sind quasi identisch. Die linksventrikuläre Dysfunktion oder die linksventrikuläre Herzinsuffizienz wird mit ACE-Hemmern behandelt. Wenn wir eine rechtsventrikuläre Dysfunktion oder Änderung haben, gibt es andere Medikamente. Das ist meistens eine pulmonale Hypertonie. Ich habe mich gemeldet, weil ich den pharmazeutischen Unternehmer fragen will, warum er keinen Vergleich mit Captopril gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann haben wir jetzt die Frage von Frau Groß und die Captopril-Frage an den pU.

Herr Dr. Löff (Proveca): Ich möchte zuerst sagen, dass das gesamte Entwicklungsprogramm, wie Frau Wilhelmi gesagt hat, ohne Industriebeteiligung durchgeführt wurde, sondern von der Forschungsinitiative LENA und eng mit dem Pädiatrieausschuss abgestimmt war. Das heißt, das gesamte Studienprogramm zielte darauf ab, alle essenziellen Daten zu generieren, die für eine PUMA-Zulassung von Enalapril notwendig sind, ohne dabei die Kinder unnötigen Studien auszusetzen. Darauf basierend war das gesamte Entwicklungsprogramm mit dem pädiatrischen Ausschuss der EMA abgestimmt und wurde entsprechend mit dem PIP durchgeführt.

Warum darin keine Studie gegen Captopril enthalten ist, könnte verschiedene Gründe haben. Ein Grund ist, dass Captopril in einer kindgerechten Darreichungsform erst seit Kurzem verfügbar ist. Das heißt, zum damaligen Zeitpunkt wäre nur ein möglicherweise unethischer Vergleich gegenüber einer nicht kindgerechten Darreichungsform möglich gewesen.

Ein zweiter Punkt, den ich mir vorstellen könnte, ist, dass man bei ACE-Inhibitoren von einem Klasseneffekt ausgeht, was die Wirksamkeit angeht, sodass hier nur in begrenztem Maße wissenschaftliche Erkenntnisse von einem direkten Vergleich zwischen zwei verschiedenen ACE-Inhibitoren zu erwarten sind. Ob das in einer pädiatrischen Population ethisch vertretbar ist, ist die Frage. Für den Pädiatrieausschuss war es zu dem Zeitpunkt offensichtlich keine relevante Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Löff. Gibt es Anmerkungen dazu? Weitere Fragen? – Frau Potthast vom IQWiG.

Frau Potthast: Ich habe eine Frage zur PANORAMA-Studie, die eben angesprochen wurde. Der Hersteller hat beschrieben, dass es Abweichungen in der Dosierung gab. Das haben wir in der Dossierbewertung beschrieben. Wir sehen im Dosierungsschema von Enalapril Abweichungen in der PANORAMA-Studie im Vergleich beispielsweise zur Fachinformation. Wir haben auch gesagt, die einmalige Enalapril-Anfangsdosis lag über der Dosierung, die in der Fachinformation angegeben ist. Auch die Auftitration bis zur Enalapril-Erhaltungsdosis war in der Studie intensiver. Diese Abweichungen haben wir aber nicht als so gravierend eingeschätzt, dass sie zum Ausschluss der Studie führen würden. Hier wäre interessant zu erfahren, wie die Kliniker die Enalapril-Gabe in der Studie PANORAMA-HF einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Rascher, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Rascher (AkdÄ): Ja. Letzten Endes habe ich das eben kurz angedeutet. Es ist so: Man muss die ACE-Hemmer einschleichend dosieren, vor allem, weil man die Aktivität des Renin-Systems nicht genau kennt. Das ist vor allem bei Neugeborenen ganz wichtig. Die haben ein höheres Renin-System oder eine höhere Aktivität ihres Renin-Systems. Das Einschleichen kann man wie in der LENA-Studie extrem vorsichtig machen, aber die klinische Praxis und die PANORAMA-Studie zeigen, dass es schneller geht, ohne dass man Patienten gefährdet. Von daher sind aus meiner Sicht die Enalapril-Daten aus der PANORAMA-Studie als Vergleich für das, was wir heute hier verhandeln, verwendbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. Gibt es von jemandem Ergänzungen dazu? – Dann frage ich Frau Potthast: Nachfrage?

Frau Potthast: Nein, von meiner Seite nicht. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, namentlich, vermute ich, Frau Wilhelmi die Gelegenheit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 25 Minuten zusammenzufassen. Frau Wilhelmi, bitte.

Frau Wilhelmi (Proveca): Gerne. Vorher haben wir noch eine Anmerkung zum Anwendungsgebiet der ACE-Inhibitoren. Das gebe ich an meinen Kollegen, Dr. Schlüter, weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Schlüter (Proveca): Herr Dr. Rascher hat es gesagt, grundsätzlich ist das Anwendungsgebiet von Entresto und Aqumeldi recht ähnlich. Entresto ist zur symptomatischen Behandlung der linksventrikulären Herzinsuffizienz zugelassen. Aqumeldi wäre auch zur Behandlung der asymptomatischen Herzinsuffizienz angezeigt. Ein gewisser Unterschied zwischen der Bewertung von Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen und Kindern ergibt sich aber auch aus der Morphologie. Das heißt, wenn wir von der chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen sprechen, ist die zugrunde liegende Erkrankung oft eine koronare Herzkrankheit. Die Nachlassenkung ist einer der Hauptwirkmechanismen bei angeborenen Herzfehlern. Diese können morphologisch sehr divers ausfallen. Das heißt, eine sehr hohe Nachlassenkung ist in vielen Fällen nicht angezeigt.

Die Kinderärzte haben uns bestätigt, dass Sacubitril/Valsartan bei vielen Kindern einfach zu potent ist, das heißt, eine zu hohe Nachlassenkung hat, als dass es die Morphologie des Herzfehlers erlauben würde und dementsprechend die meisten praktizierenden Kinderkardiologen nach wie vor einen ACE-Hemmer empfehlen. Das heißt, dass die aktuellen kinder-kardiologischen Leitlinien, muss man sagen, nicht mehr ganz aktuell sind. Sie wurden schon geschrieben, bevor Sacubitril/Valsartan für Erwachsene zugelassen war.

Wenn man die Erwachsenen-Leitlinien heranzieht, die vor einem oder zwei Jahren aktualisiert wurden, wird Sacubitril/Valsartan dort auch erst zur Weiterbehandlung empfohlen, wenn ein Patient auf ACE-Therapie nach wie vor symptomatisch ist. Wenn man sich in die Literatur der Kinderkardiologen einliest – Herr Professor Schranz aus Gießen und seine Arbeitsgruppe haben in den letzten Jahren relativ viel zum Thema, was eine optimierte Therapie für pädiatrische Herzinsuffizienz ist, publiziert. Dort geht klar hervor, die Therapie der Wahl der Kinderkardiologen ist ein ACE-Inhibitor kombiniert mit einem Betablocker und einem Mineralokortikoid-Antagonisten. Dieses Therapieschema wird von sehr vielen Kliniken in Deutschland in der Form praktiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese weiterführenden Erläuterungen. Dann wären Sie wieder dran, Frau Wilhelmi.

Frau Wilhelmi (Proveca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Erst einmal danke für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich möchte zum Abschluss gern vier aus unserer Sicht wichtige Aspekte zusammenfassen. Die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz erfolgt patientenindividuell mit ACE-Inhibitor als Erstlinientherapie, gefolgt von einer Add-on-Therapie mit weiteren Substanzklassen. Sacubitril/Valsartan, wir haben es besprochen, kommt in aller Regel erst in hinterster Therapielinie für Patienten zur Anwendung, für die eine ACE-Inhibitor-basierte Therapie nicht mehr indiziert ist.

Das Anwendungsgebiet von Aqumeldi umfasst hingegen ausschließlich Patienten mit Indikationen für eine Behandlung mit ACE-Inhibitoren. Sacubitril/Valsartan stellt daher aus unserer Sicht keinen regelhaften Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Aqumeldi dar. Der vorwiegende Off-Label-Use im Anwendungsgebiet der pädiatrischen

Herzinsuffizienz basiert hauptsächlich auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder, und dementsprechend fehlen Dosisempfehlungen für Kinder entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Bis vor Kurzem war das auch für Enalapril der Fall, obwohl ACE-Inhibitoren der Goldstandard zur Behandlung von Herzinsuffizienz sind.

Als dritten Punkt möchte ich zusammenfassen: Ebenso fehlten bis vor Kurzem Präparate mit kindgerechter Darreichungsform, sodass vielfach auf alternative Formulierungen zurückgegriffen werden musste. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz und stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvalidität, Kontamination und Dosierungsfehler dar.

Als letzten Punkt möchte ich noch einmal betonen, Aqumeldi als Schmelztablette adressiert den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel, das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar an der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. So liegt erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril mit einer geprüften, sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wilhelmi. Damit haben wir Ihre Zusammenfassung. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an Herrn Professor Rascher. Schade, dass Frau Professor Dr. Herberg nicht zu uns gestoßen ist. Wir werden das selbstverständlich werten und diskutieren, was hier besprochen worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung. Ihnen von Proveca noch einen schönen Tag, weil Sie uns jetzt verlassen werden. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:45 Uhr