

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enalapril (Aqumeldi®)

Proveca Pharma Limited

Modul 4 A

*Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern
ab Geburt bis < 18 Jahre*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	33
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	34
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	35
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	35
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	41
4.2.5.2.2.4 Sicherheit.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	53
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	57
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	62
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	64
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	64
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	64
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	64
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	65
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	65
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	68
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	70
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	74
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	75
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	77
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	77
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	86
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	87
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	87
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	123
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	124
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	124
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	124
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	128
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	129
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	130
4.6	Referenzliste.....	132
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		136
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		143
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		146
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		147
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		168
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		188

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®).....	22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®)	23
Tabelle 4-3: Klassifikation des Schweregrads der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mittels des modifizierten Ross-Scores	34
Tabelle 4-4: Evaluationskriterien für die Akzeptanz nach Klingmann.....	40
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	63
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	63
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	65

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	66
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	67
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	69
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	70
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-37: Altersabhängiges Dosierungsschema der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-38: Kardiovaskuläre Begleittherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	87
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen	87
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Bioverfügbarkeit – weitere Untersuchungen.....	89
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bioverfügbarkeit (AUC, C_{\max} , t_{\max}) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Bioverfügbarkeit auf Basis der PK-Parameter AUC, C_{\max} , und t_{\max} aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Bioverfügbarkeit – relative Bioverfügbarkeit – auf Basis der PK-Parameter (AUC und C_{\max}) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts hämodynamische Sicherheitsparameter – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt hämodynamische Sicherheitsparameter in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt hämodynamische Sicherheitsparameter (Herzfrequenz, Blutdruck) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) – weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP – weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Renin – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Renin-Plasmaaktivität – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Angiotensin-1 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Aldosteron – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt kardialer Biomarker – NT-proBNP – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts SF – weitere Untersuchungen.....	109

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt SF mittels Echokardiographie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts modifizierter Ross-Score – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt modifizierter Ross-Score in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt modifizierter Ross-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Akzeptanz und Schmackhaftigkeit – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akzeptanz und Schmackhaftigkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Akzeptanz und Schmackhaftigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Rehospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rehospitalisierung in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Rehospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit (UE) – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit (UE) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	128
Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-85: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-86: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-87 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT	147
Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	169
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP08	171
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP09	177
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP10	183
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP08.....	189
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP09.....	201
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP10.....	213

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	61
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 4-4: Studiendesign der WP08 und WP09.....	84
Abbildung 4-5: Boxplot für Enalaprilat AUC _{ss} für die zusammengefasste pädiatrische Population aus der WP08 und WP09 und die simulierten Erwachsenenendaten aus der WP07, normalisiert auf Dosis und Körpergewicht und skaliert auf 0,15 mg/kg einer Einzeldosis.	93
Abbildung 4-6: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) in den ersten 8 Stunden nach Einnahme der Erstdosis von Enalapril (Aqumeldi®) und zu den darauffolgenden Studienvisiten (WP08, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population)	97
Abbildung 4-7: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) in den ersten 8 Stunden nach Einnahme der Erstdosis von Enalapril (Aqumeldi®) und zu den darauffolgenden Studienvisiten (WP09, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population)	98
Abbildung 4-8: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) unter Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) zu den verschiedenen Studienvisiten (WP10, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population).....	98
Abbildung 4-9: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP08.....	176
Abbildung 4-10: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP09.....	182
Abbildung 4-11: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP10.....	187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (<i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor</i>)
AG	Altersgruppe
AT-1	Angiotensin-1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the Curve</i>)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff (<i>blood urea nitrogen</i>)
C _{max}	Maximale Konzentration
CHD	Angeborener Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>)
DCV	Dosiskonfirmationsvisite (<i>Dose Confirmation Visit</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EoS	Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>)
EU	Europäische Union
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IDV	Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>)
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
LENA	Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents
LLN	Untere Grenze des Normalwerts (<i>lower limit of normal</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeated Measurement

MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der ausgewerteten Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (<i>N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide</i>)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Außerhalb des Normalwerts (<i>out of range</i>)
PBPK	Physiologie-basierte Pharmakokinetik
PD	Pharmakodynamik
PDCO	Pädiatreausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RCT	Randomized Controlled Trial
SCV	Studienkontrollvisite (<i>Study Control Visit</i>)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SMT	Schmelztabletten
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
t _{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (<i>upper limit of normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung

WHO	World Health Organization
WP	LENA- <i>Work Package</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Prägnanz und besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Nutzendossier bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten im Sinne der Gleichbehandlung gleichermaßen für alle Geschlechter.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers erstreckt sich auf den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztabletten (SMT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahren auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz.

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“.

Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi®) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi®) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird.

Datenquellen

Für die Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden sowohl firmeninterne Daten als auch eine systematische Recherche in den vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern der Modulvorlage durchgeführt. Als Datenquelle wurden die Studienberichte der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enalapril (Aqumeldi®) wurden Studien nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert, die sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp beziehen. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Nutzendossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene gemäß den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Gemäß der Vorgabe der Modulvorlage wurden zunächst die Informationen auf Ebene der Studie bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Als Quellen wurden die Studienberichte der dargestellten Studien herangezogen.

Das Design und die Methodik direkt vergleichender Studien werden unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements beschrieben. Die Beschreibung von Design und Methodik nicht-vergleichender Studien orientiert sich am TREND-Statement. Im Sinne der Modulvorlage wurden die Informationen zu den TREND-Statements aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung besteht darin, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien zu vermeiden. Folglich wurde in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im pädiatrischen Prüfplan (PIP) ein ausreichendes und adäquates Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) festgelegt. Eine randomisierte klinische Studie zum Vergleich von Enalapril (Aqumeldi®) gegenüber der zVT, wie sie für die Ableitung des formalen Zusatznutzens benötigt wird, war nicht Bestandteil des PIP.

Das Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) als SMT basiert zum einem auf einer teilweisen Bezugnahme auf bestehende Studiendaten für Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und der – sehr begrenzten – bestehenden Datenlage zur Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Kindern und Jugendlichen aus bibliographischen Quellen. Zum anderen bestand das Kernziel des Entwicklungsprogramms in der Generierung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi®), um wirksame und sichere Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche zu bestimmen und die Wirkstoffexposition mit der von Erwachsenen vergleichen zu können.

Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 sind einarmige, offene, multizentrische, multinationale Studien mit dem Ziel der Evaluation von PK und PD, Akzeptanz/Schmackhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform und der Sicherheit von Enalapril (Aqumeldi®) bei Kindern mit Herzinsuffizienz aufgrund dilatativer Kardiomyopathie (*Dilated Cardiomyopathy*; DCM) (WP08) oder aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (*Congenital Heart Defect*; CHD) (WP09). Die Studie WP10 ist eine 10-monatige offene Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Da bei Enalapril (Aqumeldi®) die Generierung von PK-/PD-Daten für Kinder – insbesondere als Grundvoraussetzung für eine sichere und wirksame Dosierung – eine zentrale Säule der PUMA-Zulassung darstellt, wurden die entsprechenden Endpunkte als Morbiditätsendpunkte im Dossier im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Hinzu kommen die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform als entscheidende Kriterien für die Therapieadhärenz in dieser vulnerablen pädiatrischen Population.

Morbidität

Das primäre Ziel, die Generierung von PK-Daten, wurde in den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 erreicht. PK-Daten zu Enalapril und dessen aktiven

Metaboliten Enalaprilat wurden bei pädiatrischen Patienten verschiedener Altersgruppen mit DCM und CHD unter der Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) generiert. Somit sind erstmals eine Beschreibung der Dosisexposition und eine Evaluierung der Dosierung bei herzinsuffizienten Kindern möglich. Die in den Studien getestete und als altersgerecht bestimmte Dosierung von 0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht ist bei allen pädiatrischen Altersgruppen anwendbar und führt altersübergreifend zu einer mit den Erwachsenen vergleichbaren Dosisexposition.

In der Gesamtschau der PD-Sicherheitsparameter zur Hämodynamik (Blutdruck und Herzfrequenz) und zur Nierenfunktion (Serumkalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate) bestätigt sich ein stabiler hämodynamischer und renaler Zustand bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Darüber hinaus lassen sich keine Anzeichen für systematische Anomalien im Zusammenhang mit der Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) erkennen. Im Studienverlauf der WP08, WP09 und WP10 ergaben sich keine Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation.

Beim Schweregrad der Herzinsuffizienz, bestimmt anhand des modifizierten Ross-Scores, deutet sich tendenziell eine leichte Verbesserung an bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Da zu Beginn der Studien nur eine symptomatisch leichte Herzinsuffizienz bestand, konnte von einer wesentlichen Verbesserung nicht ausgegangen werden.

Entscheidend für eine adäquate Dosierung und eine gute Therapieadhärenz bei pädiatrischen Patienten sind neben der kindgerechten Darreichungsform mit geringer exakt dosierbarer Wirkstoffkonzentration auch die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit eines Arzneimittels. Die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT bei Kindern mit DCM und CHD lag bei 100 %. Die Schmackhaftigkeit wurde in > 95 % der Untersuchungen als positiv oder neutral bewertet. Bei den wenigen Untersuchungen, bei denen die Schmackhaftigkeit als negativ gewertet wurde, zeigten fast alle Kinder im weiteren Verlauf der Studie ein neutrales oder positives Verhalten. Die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT ist somit gegeben.

Sicherheit

Die Gesamtraten für jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE nach Schweregrad und schwerwiegende UE (SUE) lagen in den Studien WP08, WP09 und WP10 in vergleichbaren Größenordnungen. Keines der SUE wurde als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend eingestuft. In keiner der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien führte ein UE zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf. Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Enalapril (Aqumeldi®) sowohl zu Woche 8 als auch nach 12-monatiger Behandlung.

Gesamtschau des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Enalapril (Aqumeldi®)

Der gängige *off-label-use* von Enalapril (nicht Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet basierte vorwiegend auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von

Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend waren Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann.

Neben dem *off-label-use* und den unklaren Dosierungen stellte das Fehlen kindgerechter Darreichungsformen einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für eine verringerte Wirksamkeit und ein ungünstigeres Sicherheitsprofil dar.

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 in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezeptur-arzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. 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 Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar.

Mit Enalapril (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 und Jugendliche mit Herzinsuffizienz möglich ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung insbesondere aus den oben ausgeführten Gründen zu einem mindestens **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** führen sollte, erfolgte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz für Enalapril (Aqumeldi®).

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers erstreckt sich auf den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahren auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz.

Enalapril (Aqumeldi[®]) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“ [1].

Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi[®]) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi[®]) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi[®]) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird [1-4].

Der G-BA hat als zVT für Enalapril (Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt [5]. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können laut G-BA Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffklassen als Komparator eingesetzt werden:

- ACE-Inhibitoren (und somit auch Enalapril, nicht Aqumeldi®)
- Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker)
- Betarezeptorenblocker
- Diuretika
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
- herzwirksame Glykoside

Weiterhin ist der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu entnehmen, dass kein Arzneimittel **explizit** für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sei. Somit bestehe eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und den im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen [5].

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) und des daraufhin neu ergänzten § 6 Abs. 2 der AM-NutzenV kann der G-BA **ausnahmsweise** die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als Bestandteil der zVT bestimmen.

Arzneimittelrechtlich kann jedoch der ACE-Inhibitor (ACEi) Captopril als zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 der Fachinformation durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird [6]. Bestätigt wird diese Feststellung durch die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die Captopril bei herzinsuffizienten Kindern ebenfalls als zugelassen ansieht [4]. Der G-BA stimmt dieser Feststellung mittlerweile ebenfalls zu [7]. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada® eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [8, 9]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V. Die Liste der notwendigen Kinderarzneimittel wurde basierend auf der "*WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th list, 2021*" in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften, den Fachabteilungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie den Vertretungen im Beirat für Liefer- und Versorgungsengpässe erarbeitet [10].

Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen orientieren sich grundsätzlich an den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene. Somit

bestand und zum Großteil besteht immer noch eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen [2, 4, 5].

Der gängige *off-label-use* von Enalapril (nicht Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert vorwiegend auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend fehlen Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann [11].

Neben dem *off-label-use* und den unklaren Dosierungen stellt das Fehlen kindgerechter Darreichungsformen einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für eine verringerte Wirksamkeit und ein ungünstigeres Sicherheitsprofil dar. 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 ist in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezepturarzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. 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 Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar [11-15].

Das im Rahmen des *Seventh Framework Programme* von der Europäischen Union (EU) geförderte Projekt „*Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents*“ (LENA) verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf nach einem speziell für Kinder geeigneten, wirksamen und sicheren Enalapril-haltigen Arzneimittel [16]. Ziel des LENA-Projekts war es, den von der *EMA Paediatric Working Party* priorisierten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoff Enalapril in einer altersgerechten Darreichungsform für Kinder ab Geburt bis hin zu Jugendlichen zu entwickeln.

Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung ist es, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien mit Kindern zu vermeiden. Das Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) als SMT basiert daher zum einem auf einer teilweisen Bezugnahme auf bestehende Studiendaten für Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und der – sehr begrenzten – bestehenden Datenlage zur Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Kindern und Jugendlichen aus bibliographischen Quellen. Zum anderen bestand das Kernziel des Entwicklungsprogramms in der Generierung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi®), um wirksame und sichere Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche zu bestimmen und die Wirkstoffexposition mit der von Erwachsenen vergleichen zu können.

Im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen besteht auch in Bezug auf bereits *off-label* eingesetzte Wirkstoffe ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach Fertigarzneimitteln mit einer kindgerechten Darreichungsform, für die belastbare PK/PD-Daten in der pädiatrischen Population vorliegen und die im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurden. Enalapril (Aqumeldi®) adressiert den hohen therapeutischen Bedarf der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und stellt eine sichere und wirksame Therapieoption für herzinsuffiziente Kinder und Jugendliche dar.

Enalapril (Aqumeldi®) wird laut Fachinformation mit einer Anfangsdosis von 0,01–0,04 mg/kg Körpergewicht (KG) empfohlen und soll schrittweise auf die Erhaltungsdosis von 0,15–0,3 mg/kg KG hochtitriert werden, die in einer oder in zwei getrennten Dosen gegeben werden kann. Die Anpassung der Dosierung sollte patientenindividuell in Abhängigkeit des Blutdrucks erfolgen. Je nach individueller Verträglichkeit kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden [1].

Die formale Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien erfolgen. Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung besteht jedoch darin, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien zu vermeiden. Folglich wurde in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im pädiatrischen Prüfplan (PIP) ein ausreichendes und adäquates Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) festgelegt. Eine randomisierte vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP.

Bei der formalen Bewertung des Zusatznutzens besteht ein konzeptionelles Problem, da PUMA-Arzneimittel naturgemäß keine neuen Wirkstoffe sind, sondern eine Zulassung eines altbekannten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffs speziell für die pädiatrische Population darstellen. Um diesen Erwägungen Rechnung zu tragen und die mit einer PUMA-Zulassung verbundenen Vorteile einer kindgerechten Darreichungsform mit nachweislich wirksamer und sicherer Dosierung angemessen abzubilden, sollte aus Sicht von Proveca der Nachweis des medizinischen Nutzens bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der bestverfügbaren Evidenz für Enalapril (Aqumeldi®) (siehe Abschnitte 4.2.2 und 4.2.5.2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Beantwortung der Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Enalapril (Aqumeldi®) wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien definiert. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®)

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz ab Geburt bis < 18 Jahren	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	2	Enalapril (Aqumeldi®) mit einer Erhaltungsdosis von 0,15–0,3 mg/kg KG/Tag	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	6	Keine Einschränkung		
Publikationstyp	7	Berichterstattungen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister).	7	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; KG: Körpergewicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®)

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz ab Geburt bis < 18 Jahren	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	2	Enalapril (Aqumeldi®) mit einer Erhaltungsdosis von 0,15–0,3 mg/kg KG/Tag	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	5	Nicht-vergleichende klinische Studie	5	Die Studie ist keine klinische Studie.
Behandlungsdauer	6	Keine Einschränkung		
Publikationstyp	7	Berichterstattungen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister).	7	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; KG: Körpergewicht				

Begründung der Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Population (E1/A1)

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi®) werden Studien mit Kindern ab Geburt bis < 18 Jahren mit Herzinsuffizienz eingeschlossen [1].

Intervention (E2/A2)

Enalapril (Aqumeldi®) wird laut Fachinformation mit einer Anfangsdosis von 0,01–0,04 mg/kg KG empfohlen, und soll schrittweise auf die Erhaltungsdosis von 0,15–0,3 mg/kg KG hochtitriert werden, die in einer oder in zwei getrennten Dosen gegeben werden kann. Die Anpassung der Dosierung sollte patientenindividuell in Abhängigkeit des Blutdrucks erfolgen. Je nach individueller Verträglichkeit kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden [1].

Komparator (E3/A3)

Als zVT hat der G-BA im Beratungsgespräch zu Enalapril (Aqumeldi®) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt [5] (Details siehe Modul 3). Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können laut G-BA Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffklassen als Komparator eingesetzt werden:

- ACEi (und somit auch Enalapril, nicht Aqumeldi®)
- AT-1-Blocker
- Betarezeptorenblocker
- Diuretika
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
- herzwirksame Glykoside

Weiterhin ist der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu entnehmen, dass kein Arzneimittel **explizit** für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sei. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und den im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen [5].

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) und des daraufhin neu ergänzten § 6 Abs. 2 der AM-NutzenV kann der G-BA **ausnahmsweise** die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als Bestandteil der zVT bestimmen.

Arzneimittelrechtlich kann jedoch der ACEi Captopril als zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 der Fachinformation durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird [6]. Bestätigt wird diese Feststellung durch die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die Captopril bei herzinsuffizienten Kindern ebenfalls als zugelassen ansieht [4]. Der G-BA stimmt dieser Feststellung mittlerweile ebenfalls zu [7]. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada® eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [8, 9]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V. Die Liste der notwendigen Kinderarzneimittel wurde basierend auf der "*WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th list, 2021*" in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften, den Fachabteilungen des BfArM sowie den Vertretungen im Beirat für Liefer- und Versorgungsempässe erarbeitet [10].

Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen orientieren sich grundsätzlich an den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene. Somit bestand und zum Großteil besteht immer noch eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen [2, 4, 5].

Endpunkte (E4/A4)

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Enalapril (Aqumeldi®) werden die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität

und Sicherheit berücksichtigt. Nähere Angaben zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen finden sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp (E5/A5)

Es werden folgende Studientypen berücksichtigt:

- Für Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien: RCT
- Für Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen: nicht-vergleichende klinische Studien

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

Um die vollständige Evidenz im Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi®) und die zulassungsbegründenden Studien zu präsentieren, wird die Suche auf weitere nicht-vergleichende klinische Studien ausgeweitet. Dies geschieht mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu identifizieren und um die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens möglichst umfassend vornehmen zu können.

Behandlungsdauer (E6/A6)

Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine chronische Erkrankung handelt, fordert der G-BA im Allgemeinen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [17].

Jedoch unterliegt das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. In Zusammenarbeit mit dem PDCA der EMA wurden im PIP nicht-vergleichende klinische Studien mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen in Verbindung mit einer offenen nicht-vergleichenden Verlängerungsstudie für die Langzeitsicherheit als ausreichend und adäquat festgelegt. Daher werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Publikationstyp (E7/A7)

Hinsichtlich des Publikationstyps werden nur Studien eingeschlossen, deren Berichterstattung ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT- und TREND-Kriterien liefern. Dies trifft beispielsweise auf primäre Studienergebnisse als Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag zu. Andere Publikationstypen, wie Kongressabstracts, werden als nicht ausreichend für die Bewertung einer Studie angesehen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) als SMT wurde über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt.

Für direkt vergleichende Studien wurde mit einem validierten RCT-Filter nach der Intervention gesucht [18]; die zVT wurde erst im zweiten Schritt mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und nicht in die Suchstrategie inkludiert. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Publikationszeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nach der Intervention ohne RCT-Filter gesucht.

Die individuellen Suchstrategien für jede Datenbank und die entsprechenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert, eine Liste der ausgeschlossenen Dokumente befindet sich in Anhang 4-C. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden im Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1 beschrieben.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien und für weitere Untersuchungen erfolgte am 06. Februar 2024.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) als SMT wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) durchsucht.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, vorgenommen. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils individuellen Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet, eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

Zusätzlich wurde im Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) nach Studien gesucht, die bereits durch die bibliografische Recherche bzw. die Suche in den Studienregistern identifiziert wurden.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 06. Februar 2024.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Um ggf. weitere Ergebnisse und Beschreibungen zu bereits in den oben genannten Bibliotheken und Registern als relevant bewerteten Studien zu identifizieren, erfolgte auf der Internetseite des G-BA eine Recherche nach den als relevant identifizierten Studien mit dem Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®).

Die Suche erfolgte am 06. Februar 2024.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion einzuschließender Studien aus den Treffern der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregister wurde nach dem Entfernen von Dubletten unter Anwendung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.2). Die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Auswahl wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Treffer wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst oder durch eine dritte unabhängige Person geklärt und entsprechend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3 sowie im Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Nutzendossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene nach den oben beschriebenen Anforderungen und gemäß den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

Gemäß der Vorgabe der Modulvorlage wurden zunächst die Informationen zu den oben unter (A) genannten Aspekten auf Ebene der Studie bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Anschließend wurden unter Berücksichtigung der oben unter (B) genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Bei einarmigen Studien wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Dementsprechend wird auf Endpunktebene ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Es werden dennoch Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene dokumentiert, allerdings ohne den bei RCT durchgeführten Vergleich im Detail zu betrachten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik direkt vergleichender Studien werden unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements beschrieben. Im Sinne der Modulvorlage werden für alle eingeschlossenen direkt vergleichenden Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

Die Beschreibung von Design und Methodik nicht-vergleichender Studien orientiert sich am TREND-Statement. Im Sinne der Modulvorlage werden die Informationen zu den TREND-Statements aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im Rahmen der Suche nach RCT für die formale Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril (Aqumeldi®) wurden keine geeigneten Studien identifiziert. Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns formal nicht geeignet um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT gemäß § 35a SGB V abzuleiten. Die Studien werden dennoch in den folgenden Abschnitten herangezogen, um den medizinischen Nutzen von Enalapril (Aqumeldi®) darzulegen, dessen Nachweis aufgrund der Besonderheiten der PUMA-Zulassung aus Sicht von Proveca zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eingeschlossenen Studien werden demografische Daten, krankheits-spezifische Charakteristika sowie Informationen zur Begleitbehandlung zu Studienbeginn dargestellt. Das Patientenkollektiv kann dadurch in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat beschrieben werden.

In der vorliegenden Indikation Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahren werden folgende Patientencharakteristika – soweit verfügbar – berücksichtigt:

1. Demografische Charakteristika (Status zu Studienbeginn):

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- Abstammung

2. Krankheitscharakteristika (Status zu Studienbeginn):

- Ätiologie der Herzinsuffizienz
- Modifizierter Ross-Score

3. Vortherapien und Begleittherapien (Status zu Studienbeginn):

- ACEi-vorbehandelte und ACEi-naive Patienten
- Kardiovaskuläre Begleittherapien

Die Symptome der Herzinsuffizienz weisen in der pädiatrischen Patientenpopulation alters-spezifische Besonderheiten auf (für Details siehe Modul 3). Dementsprechend ist die NYHA-Klassifikation, wie sie bei Erwachsenen angewendet wird, bei Kindern unzureichend. Für die Einteilung des Schweregrads bei Säuglingen und Kindern wurde 1987 die Klassifikation nach

Ross eingeführt und in den darauffolgenden Jahren modifiziert [19-21]. Der modifizierte Ross-Score beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz von Kindern, unterteilt in vier verschiedene Altersgruppen, bezüglich verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (Tabelle 4-3) [4].

Tabelle 4-3: Klassifikation des Schweregrads der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mittels des modifizierten Ross-Scores

	Klinischer Punktescore		
	0	1	2
Anamnese			
1. Schwitzen	nur Kopf	Kopf und Rumpf während Belastung	Kopf und Rumpf in Ruhe
2. Tachypnoe	nie/selten	gelegentlich	häufig
Körperliche Untersuchung			
3. Atmung	normal	Einziehungen	Dyspnoe
4. Atemfrequenz pro Minute			
0–1 Jahr	< 50	50–60	> 60
1–6 Jahre	< 35	35–45	> 45
7–10 Jahre	< 25	25–35	> 35
11–14 Jahre	< 18	18–28	> 28
5. Herzfrequenz pro Minute			
0–1 Jahr	< 160	160–170	> 170
1–6 Jahre	< 105	105–115	> 115
7–10 Jahre	< 90	90–100	> 100
11–14 Jahre	< 80	80–90	> 90
6. Hepatomegalie (cm unter dem Rippenbogen)	< 2	2–3	> 3
Einteilung des Schweregrads:			
<ul style="list-style-type: none"> • 3–6 Punkte: leichte Herzinsuffizienz • 7–9 Punkte: mäßige Herzinsuffizienz • 10–12 Punkte: schwere Herzinsuffizienz 			
Quelle: [4, 20]			

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ [22]. Dieser Nutzen soll laut Allgemeiner Methoden des IQWiG vor allem für

den Patienten relevante Endpunkte beeinflussen, d. h. Endpunkte, die berichten „*wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt*“ [23].

Die klinische Wirksamkeit und der Nutzen von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz wurden bereits in mehreren RCT anhand patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität und Hospitalisierung gezeigt [24-26]. Die ACEi wie z. B. Enalapril (nicht Aqumeldi®) gelten daher in den nationalen und internationalen Leitlinien als Erstlinientherapie der chronischen Herzinsuffizienz [2, 27, 28]. Da keine explizite Zulassung für die Mehrheit der eingesetzten Wirkstoffe bei Kindern und Jugendlichen vorliegt, beruhen die Therapieempfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen vorwiegend auf den Empfehlungen für Erwachsene [4, 5]. Hierbei gehen die Leitlinien implizit von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche aus.

Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung ist es, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien mit Kindern zu vermeiden. Entsprechend bestand das primäre Ziel des LENA-Projekts in der Generierung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi®). Diese PK/PD-Daten dienen der Ermittlung der Wirkstoffexposition der Patienten und sind daher essenziell für eine sichere und wirksame Dosierungsempfehlung in der pädiatrischen Population.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, erfolgt auf Basis der bestverfügbaren Evidenz für Enalapril (Aqumeldi®). Da die Generierung von PK-/PD-Daten für Kinder eine zentrale Säule der PUMA-Zulassung darstellt, werden die entsprechenden Endpunkte als Morbiditätsendpunkte im Dossier dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Das Überleben der Patienten stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurden Todesfälle im Rahmen der standardisierten Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erfasst.

Darstellung im Dossier

- Anzahl der UE mit Todesfolge

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Bioverfügbarkeit

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz basieren vorwiegend auf der empirischen Extrapolation der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend fehlen Dosisempfehlungen für Kinder und

Jugendliche entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann [11].

Um einer mit schlechter Wirksamkeit und/oder einem schlechteren Sicherheitsprofil behaftete Unter- bzw. Überdosierung eines Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen vorzubeugen, sind speziell für diese Population generierte PK- und PD-Daten unabdingbar. Um eine wirksame und sichere Dosierung von Enalapril (Aqumeldi®) für Kinder und Jugendliche zu ermöglichen, wurden in den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien PK/PD-Daten von Enalapril (Aqumeldi®) erfasst und bewertet.

Das Dosierungsschema für die klinische Prüfung wurde mithilfe von physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK)-Modellen und -Simulationen festgelegt, mit dem Ziel in den pädiatrischen Altersgruppen eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen. Das PBPK-Modell wurde anhand eines kommerziell erhältlichen Modellierungssoftwarepakets entwickelt, das eine Datenbank mit anatomischen und physiologischen Parametern für Erwachsene und Kinder enthält (SimCyp®).

Der primäre Endpunkt der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien ist die quantitative Beschreibung der Bioverfügbarkeit von Enalapril (Aqumeldi®) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat in der pädiatrischen Patientenpopulation.

Die Bioverfügbarkeit, als Geschwindigkeit und Ausmaß der Arzneimittel-Exposition, wird anhand von Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven bestimmt. Mittels modellunabhängiger Datenanalyse wurden aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC; *area under the curve*), die maximale Konzentration (C_{max}) sowie die Zeit bis zum Erreichen dieser maximalen Konzentration (t_{max}) berechnet. Im Gegensatz zur Einmalgabe muss bei Mehrfachapplikation von Arzneimitteln, wie sie eine Dauertherapie mit Enalapril (Aqumeldi®) darstellt, die Kumulation des Arzneimittels berücksichtigt werden. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven wurden daher bei der ersten Dosisinnahme und nach Einstellung eines Gleichgewichtszustands (*Steady-State*) bestimmt. In den Studien wurden Blutproben zum Zeitpunkt 0 (= vor der Einnahme), 1, 2, 4, 6 und 12 Stunden nach Ersteinnahme des Arzneimittels und zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels im *Steady-State* gesammelt. Zusätzlich konnte bei Patienten mit 2 Einzeldosen pro Tag die Blutprobe vor Dosisinnahme als 12 Stunden-Probe hinzugezogen werden.

Aus den Blutproben wurde die Serumkonzentration von Enalapril und Enalaprilat in einem Zentrallabor mittels eines validierten Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie-Verfahrens analysiert.

Die AUC wurde mittels der sogenannten Trapezregel innerhalb der Messzeitpunkte 0–12 Stunden bei Ersteinnahme berechnet und als AUC_{tau} abgekürzt. Die AUC-Berechnung im *Steady-State* wurde als $AUC_{\text{tau, ss}}$ abgekürzt. Zusätzlich wurden die PK-Parameter $AUC_{\text{tau, ss}}$ und $C_{\text{max, ss}}$ auf die Dosis und das Körpergewicht normalisiert ($AUC_{\text{tau, ss, norm.}}$ und $C_{\text{max, ss, norm.}}$).

Basierend auf diesen PK-Parametern ($AUC_{\text{tau, ss, norm.}}$ und $C_{\text{max, ss, norm.}}$) wurde die relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen bestimmt, um eine altersgerechte Dosierungsempfehlung für verschiedene Altersgruppen zu bestätigen.

Ergänzend wird die relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen der pädiatrischen Population und den modellierten PK-Daten der Erwachsenen dargestellt.

Darstellung im Dossier

- Bioverfügbarkeit bei Einnahme der Erstdosis als $AUC_{\text{tau}}, C_{\text{max}}, t_{\text{max}}$
- Bioverfügbarkeit unter *Steady-State* normalisiert zur Dosis und zum Körpergewicht als $AUC_{\text{tau, ss, norm.}}$ und $C_{\text{max, ss, norm.}}$
- Relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen unter *Steady-State* normalisiert zur Dosis und zum Körpergewicht als $AUC_{\text{tau, ss, norm.}}$ und $C_{\text{max, ss, norm.}}$
- Relative Bioverfügbarkeit zwischen den Erwachsenen und den Altersgruppen unter *Steady-State* skaliert auf 0,15 mg/kg einer Einzeldosis als $AUC_{\text{tau, ss, norm.}}$

Hämodynamische Sicherheitsparameter

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die ACEi wie Enalapril gehören zu den Antihypertensiva (blutdrucksenkenden Arzneimitteln), daher kommt der Blutdruckverlaufskontrolle – insbesondere bei der Ersteinnahme von Enalapril (Aqumeldi®) bei ACEi-naiven Patienten – eine hohe Bedeutung zu.

Die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz wurden, nachdem sich das Kind mindestens 5 Minuten lang ausgeruht hatte, je nach körperlicher Verfassung im Sitzen oder im Liegen, gemessen. Der Blutdruck wurde bei jeder Visite möglichst in der gleichen Position und an derselben Extremität mit einem kalibrierten Blutdruckmessgerät und einer für die Größe des Patienten geeigneten Manschette gemessen. Während der Einnahme der Erstdosis wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz alle 30 Minuten über einen Zeitraum von 8 Stunden gemessen. Bei ACEi-naiven Patienten wurde der Blutdruck bei der ersten Titrationsvisite zur Erhöhung der Dosis über einen Zeitraum von 4 Stunden und bei allen anderen Visiten, bei denen die Dosis erhöht wurde, über einen Zeitraum von 2 Stunden gemessen. Bei ACEi-vorbehandelten Patienten, bei denen die Dosis nicht verändert wurde, wurde der Blutdruck bei der ersten Visite zur Erstdosiseinnahme 8 Stunden lang und bei allen weiteren Visiten einmal gemessen.

Darstellung im Dossier

- Blutdruck- und Herzfrequenzmessung alle 30 Minuten in den ersten 8 Stunden nach Erstdosiseinnahme

- Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen zu den einzelnen Visiten im Studienverlauf

Pharmakodynamische Sicherheitsparameter der Nierenfunktion

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die Nierenfunktion ist ein wichtiger klinischer Sicherheitsparameter bei der ACEi-Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz, weshalb sie während der Studien regelmäßig überwacht wurde. Mittels Kontrolle der Elektrolyte (v. a. Kalium) sowie der Nierenretentionswerte (Kreatinin und Harnstoff) können medikamenteninduzierte Hyperkaliämien erkannt sowie Einschränkungen der Nierenfunktion als typische Folge- bzw. Begleit-erkrankung einer Herzinsuffizienz diagnostiziert werden [2, 4].

Das Monitoring der Nierenfunktion in den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien erfolgte über die Bestimmung von Serumkalium (K), Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Serumkreatinin (Cr). Cr wird zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet, wobei davon ausgegangen wird, dass die Kreatinin-Clearance ähnlich zur GFR ist. Abhängig von der verwendeten Cr-Analysemethode (Jaffé- oder enzymatische Methode) wurde die ursprüngliche oder aktualisierte Schwartz-Formel verwendet.

Die Sicherheitsparameter der Nierenfunktion wurden zur Screeningvisite (als Baseline), bei der Einnahme der Erstdosis und anschließend bei jeder Titrationsvisite bestimmt, bevor eine Entscheidung über die nächste Hochtitation getroffen wurde. Die Nierenfunktion wurde ebenfalls bei der Dosiskonfirmationsvisite, bei jeder Studienkontrollvisite, zur Studienendvisite und bei jeder außerplanmäßigen Visite überwacht, so dass mindestens alle zwei Wochen relevante Informationen zu den Sicherheitsparametern der Nierenfunktion zur Verfügung standen.

Darstellung im Dossier

- Sicherheitsparameter der Nierenfunktion (K, Cr, BUN, GFR) zur Screening-, Dosiskonfirmations- und Studienendvisite

Marker des RAAS und der kardiale Biomarker NT-proBNP

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die Marker des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) sowie des natriuretischen Peptidsystems werden als sekundäre Endpunkte untersucht, um explorativ die Wechselwirkung zwischen den Auswirkungen von ACEi wie Enalapril (Aqumeldi®), dem Krankheitszustand und dem Alter zu untersuchen.

Bei der Herzinsuffizienz kommt es zur Aktivierung des RAAS (für Details siehe Modul 2). Aus diesem Grund nehmen in der medikamentösen Therapie Wirkstoffe eine zentrale Rolle ein, die das RAAS blockieren, darunter insbesondere ACEi, zu denen auch das hier zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) gehört.

Das physiologisch inaktive N-terminale Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (*N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*; NT-proBNP) kann aufgrund des negativen

prädiktiven Wertes als Herzinsuffizienzmarker bestimmt werden. Laut S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen soll in der regelmäßigen Verlaufskontrolle neben der Evaluation der Symptomatik, des klinischen Status und der Lebensqualität auch der kardiale Biomarker NT-proBNP untersucht werden [4].

Darstellung im Dossier

- Marker des RAAS (Renin, Renin-Plasmaaktivität, Angiotensin-1, Aldosteron) vor und 4 Stunden nach der Erstdosiseinnahme sowie zur Studienendvisite
- NT-proBNP vor der Erstdosiseinnahme und zur Studienendvisite

Verkürzungsfraction mittels Echokardiographie

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die transthorakale Echokardiographie wird neben der Primärdiagnose auch zur Bestimmung der Verkürzungsfraction (*Shortening Fraction*, SF) verwendet. Laut S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen können Echokardiographien sinnvoll in der regelmäßigen Verlaufskontrolle sein, u. a. zur Einschätzung von Therapieeffekten [4].

Darstellung im Dossier

- SF mittels Echokardiographie zur Screeningvisite und zur Studienendvisite

Modifizierter Ross-Score

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Der modifizierte Ross-Score beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz bei Kindern, unterteilt in vier verschiedene Altersgruppen, bezüglich verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (siehe Tabelle 4-3). Die Einteilung des Schweregrads anhand der klinischen Symptome hat zwar keine validierte prädiktive Aussagekraft für den klinischen Verlauf und die Mortalität, kann aber als klinischer Sicherheitsparameter herangezogen werden [4].

Darstellung im Dossier

- Modifizierter Ross-Score zur Screeningvisite und zur Studienendvisite

Akzeptanz und Schmeckhaftigkeit

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Neben der kindgerechten Darreichungsform ist die Akzeptanz und Schmeckhaftigkeit des Arzneimittels für eine Therapieadhärenz in der pädiatrischen Population maßgeblich [29].

Dementsprechend wird der Endpunkt Akzeptanz und Schmeckhaftigkeit als patientenrelevant erachtet, da die Einnahme der erforderlichen Dosis bei geringer oder fehlender Akzeptanz und Schmeckhaftigkeit insbesondere bei kleinen Kindern nicht sichergestellt werden kann.

Die Akzeptanz wird definiert als die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, das Arzneimittel wie vorgesehen anzuwenden und ist im Allgemeinen vom Alter, den Fähigkeiten, der Erkrankung, dem Zustand des Patienten und von den Merkmalen des Arzneimittels, wie Schmeckhaftigkeit, Schluckbarkeit und Aussehen abhängig. Bei kleinen Kindern, die aufgrund ihres Alters nicht in der Lage sind verbal ihre Akzeptanz zum Ausdruck zu bringen, wird diese durch die Beobachtung des Verhaltens des Kindes durch geschultes Prüfpersonal näherungsweise evaluiert. Die Untersuchung der Akzeptanz erfolgt nach einer validierten Methodik von Klingmann *et al.* [30].

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurde das Verhalten des Kindes während der Applikation des Arzneimittels vom Prüfer gründlich beobachtet und dokumentiert. Die Akzeptanz des Arzneimittels galt als gegeben, wenn eines der ersten zwei Kriterien erreicht wurde (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Evaluationskriterien für die Akzeptanz nach Klingmann

Kriterien	0–5 Monate	Ab 6 Monaten
1.	Alles geschluckt	Alles geschluckt (kein Kauen während des Schluckens und keine festen Rückstände bei der oralen Inspektion)
2.	Teilweise geschluckt	Gekaut (Kauen beobachtet und/oder Mehrheit der Tablettenstücke geschluckt, aber kleine Rückstände bei der oralen Inspektion gefunden)
3.	Daran verschluckt (einschließlich Aspiration oder Husten)	Ausgespuckt (es fand kein Schlucken statt; der Feststoff ist nicht mehr im Mund des Kindes)
4.	Abbruch der Untersuchung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten	Verschluckt (SMT inhaliert oder Husten während des Verschluckens verursacht)
5.	-	Einnahme verweigert (der Prüfer darf den Feststoff nicht in den Mund geben)
Quelle: [30]		

Die Schmeckhaftigkeit ist ein wichtiger Bestandteil der Akzeptanz für die Einnahme eines oralen Arzneimittels. Neben dem eigentlichen Geschmack spielen Geruch, Nachgeschmack, Form und Konsistenz des Arzneimittels bei Kindern eine entscheidende Rolle [31].

Bei Säuglingen und Kleinkindern, die sich nicht ausdrücken können, gibt einzig die Veränderung des Gesichtsausdrucks bzw. des Verhaltens einen Hinweis auf die Schmeckhaftigkeit. Für die Untersuchung bei Kindern unter 6 Jahren wurden Kriterien für positive, neutrale und negative Gesichtsausdrücke präspezifiziert. Bei Kindern ab 6 Jahren, die sich bereits verbal ausdrücken können, wurden hedonische Gesichtsskalen als Evaluationskriterien bestimmt.

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurde die Schmachhaftigkeit bei erstmaliger Einnahme des Arzneimittels, bei einer Einnahme während einer Studienkontrollvisite und zur Studienendvisite evaluiert.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Patienten, bei denen Kriterium 1 oder 2 bei der Akzeptanz festgestellt wurde
- Anteil der Patienten mit positiver, neutraler und negativer Reaktion bezogen auf die Schmachhaftigkeit

Erneute Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustandes ab.

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurden erneute Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation, erfasst.

Darstellung im Dossier

- Gesamtrate Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten Ereignisse (UE). Ein UE ist ein schädliches Ereignis, das nach oder während des Einsatzes einer Intervention wie zum Beispiel der Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) eintritt, wobei das Ereignis nicht zwingend im kausalen Zusammenhang mit der Intervention stehen muss, und schließt auch anormale Laborbefunde ein. Die Erhebung von UE ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels und daher gemäß dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 der VerFO des G-BA grundsätzlich patientenrelevant.

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurde zu jeder Studienvisite eine generelle Abfrage nach UE bei den Patienten und/oder deren Eltern/Erziehungsberechtigten durchgeführt. Den Eltern/Erziehungsberechtigten wurde ebenfalls ein Patiententagebuch zur Dokumentation der UE zur Verfügung gestellt.

In den Studien wurden die UE nach der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version kodiert (MedDRA Version 12.0) und nach Systemorganklassen (SOC) und *Preferred Terms* (PT) kategorisiert.

Darstellung im Dossier

- Gesamtrate jeglicher UE
- Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
- Gesamtrate UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
- Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten im SOC auftraten
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien dargestellt. Für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sind die Studien im Hinblick auf die eingeschlossenen Patientengruppen (Krankheitsätiologie und Alter der Patienten) nicht ausreichend vergleichbar. Sofern relevant und methodisch adäquat, werden bestimmte Ergebnisse, insbesondere zur Beschreibung der relativen Bioverfügbarkeit, jedoch auch über verschiedene Studien gepoolt dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, werden die im Studienprotokoll der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien präspezifizierten Hauptanalysen im Nutzendossier dargestellt. In den Studienprotokollen sind keine weiteren Sensitivitätsanalysen vorgesehen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien für die gesamte Patientengruppe und, wo sinnvoll, unterteilt nach Altersgruppen und nach Vorbehandlung mit ACEi dargestellt. In den Studienprotokollen ist eine rein deskriptive und explorative Statistik vorgesehen. Die Anzahl der Patienten in den Studien ist gering, Subgruppenanalysen sind daher weder methodisch noch inhaltlich sinnvoll.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühhmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf eine Darstellung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
WP07	ja	nein*	abgeschlossen	7 Wochen	Enalapril (Aqumeldi®) SMT; Enalapril (nicht Aqumeldi®) Tabletten
*Sponsor: Ethicare GmbH SMT: Schmelztabletten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Dem pharmazeutischen Unternehmer liegen die Studiendaten zu einer offenen randomisierten Cross-over-Studie (WP07) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) vor. Die Recherche zum Studienstatus erfolgte am 06. Februar 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
WP07	A1: Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien (gesunde Erwachsene).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

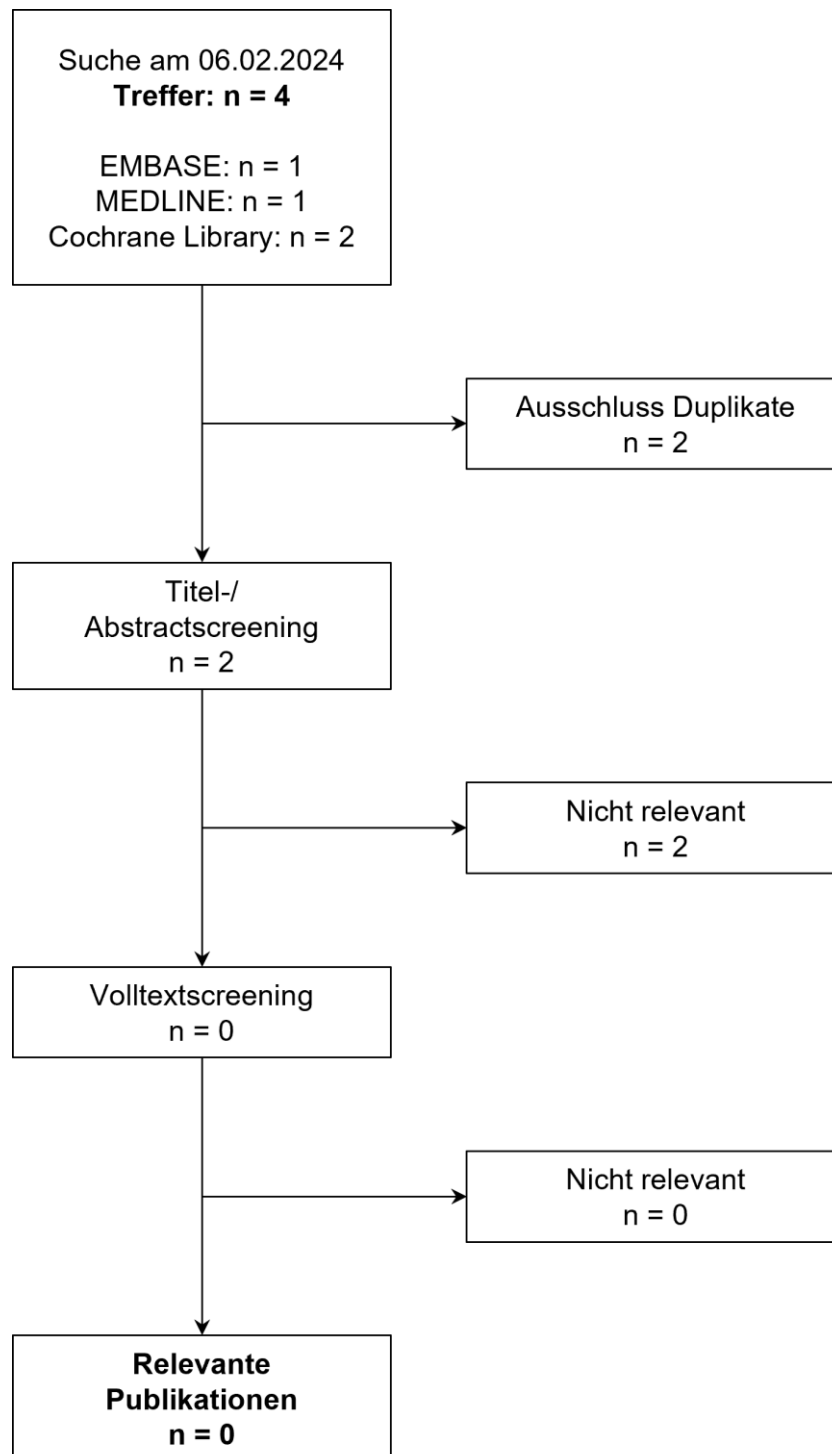


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) erfolgte am 06. Februar 2024. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergaben sich insgesamt 4 Treffer. Hiervon wurden 2 Treffer als Dubletten identifiziert. 2 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern nach dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) erfolgte am 06. Februar 2024. Die Suche ergab insgesamt 62 Treffer. Es wurden keine relevanten direkt vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens des zu

bewertenden Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®) identifiziert (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 06. Februar 2024. Bei der Suche wurden keine relevanten Studien identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere

dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfähig wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend.					
Etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
WP08	ja	nein*	abgeschlossen	8 Wochen	Enalapril (Aqumeldi®) SMT
WP09	ja	nein*	abgeschlossen	8 Wochen	Enalapril (Aqumeldi®) SMT
WP10	ja	nein*	abgeschlossen	10 Monate	Enalapril (Aqumeldi®) SMT
*Sponsor: Ethicare GmbH SMT: Schmelztabletten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Basis für den Studienstatus ist die Recherche vom 06. Februar 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

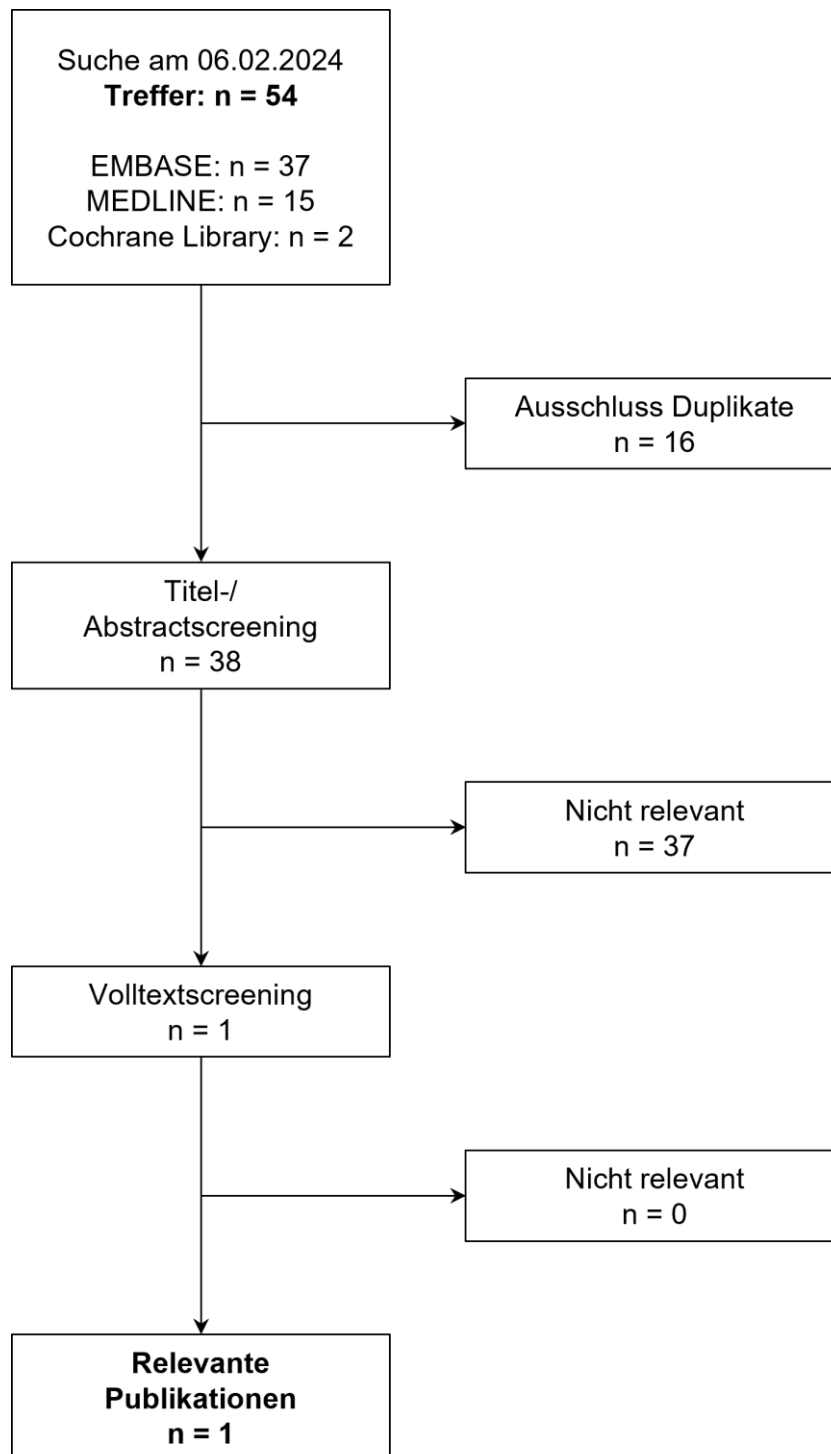
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) erfolgte am 06. Februar 2024. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergaben sich insgesamt 54 Treffer. Hiervon wurden 16 Treffer als Dubletten identifiziert. 37 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation, die sich auf zwei klinische Studien bezieht, wurde im Volltext gesichtet und eingeschlossen (siehe Anhang 4-C).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
WP08	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT02652728 [32] <u>EU-CTR:</u> EudraCT-2015-002335-17 [33] <u>WHO ICTRP:</u> NCT02652728; EudraCT- 2015-002335-17 [34]	ja	ja	abgeschlossen
WP09	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT02652741 [35] <u>EU-CTR:</u> EudraCT-2015-002396-18 [36] <u>WHO ICTRP:</u> NCT02652741; EudraCT- 2015-002396-18 [37]	ja	ja	abgeschlossen
WP10	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT02654678 [38] <u>EU-CTR:</u> EudraCT-2015-002397-21 [39] <u>WHO ICTRP:</u> NCT02654678; EudraCT- 2015-002397-21 [40]	ja	nein	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern nach dem zu bewertenden Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) erfolgte am 06. Februar 2024. Die Suche ergab 3 relevante Treffer.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 06. Februar 2024. Bei der Suche wurden keine relevanten weiteren Untersuchungen identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht-vergleichende Studien						
WP08	ja	nein	ja	ja [41]	ja [32-34]	ja [42]
WP09	ja	nein	ja	ja [43]	ja [35-37]	ja [42]
WP10	ja	nein	ja	ja [44]	ja [38-40]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
WP08	Einarmige, offene, multi-zentrische, multi-nationale Phase-II/III-Studie	1 Monat–< 12 Jahren mit DCM	Kohorte A: ACEi-vorbehandelt Kohorte B: ACEi-naiv	Behandlungsdauer: 8 Wochen	Niederlande, Österreich, Ungarn, Deutschland, Serbien ¹ 01/2016–03/2018	Pharmakokinetik: AUC, C _{max} , t _{max} und relative Bio-verfügbarkeit Pharmakodynamik: Blutdruck und Herzfrequenz, renale Sicherheitsparameter, Marker des RAAS, kardialer Biomarker NT-proBNP, Echokardiographie, modifizierter Ross-Score Akzeptanz und Schmackhaftigkeit Sicherheit
WP09	Einarmige, offene, multi-zentrische, multi-nationale Phase-II/III-Studie	0 Monate–< 6 Jahren mit CHD	Kohorte A: ACEi-vorbehandelt Kohorte B: ACEi-naiv	Behandlungsdauer: 8 Wochen	Niederlande, Österreich, Ungarn, Serbien ² 01/2016–05/2018	Pharmakokinetik: AUC, C _{max} , t _{max} und relative Bio-verfügbarkeit Pharmakodynamik: Blutdruck und Herzfrequenz, renale Sicherheitsparameter, Marker des RAAS, kardialer Biomarker NT-proBNP, Echokardiographie, modifizierter Ross-Score Akzeptanz und Schmackhaftigkeit Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
WP10	Einarmige, offene, multi-zentrische, multi-nationale Phase-II/III-Verlängerungsstudie	0 Monate–< 12 Jahren mit CHD und DCM	Kohorte 1: Patienten, die an der Studie WP08 teilgenommen haben Kohorte 2: Patienten, die an der Studie WP09 teilgenommen haben	Behandlungsdauer: bis zu 10 Monate	Niederlande, Österreich, Ungarn, Deutschland, Serbien ¹ 03/2016–07/2018	Pharmakodynamik: Blutdruck und Herzfrequenz, renale Sicherheitsparameter, Marker des RAAS, kardialer Biomarker NT-proBNP, Echokardiographie, modifizierter Ross-Score Akzeptanz und Schmackhaftigkeit Sicherheit
<p>¹Im Studienprotokoll wurde mit einem weiteren Zentrum im Vereinigten Königreich geplant, jedoch wurden keine Patienten rekrutiert.</p> <p>²Im Studienprotokoll wurde mit Zentren im Vereinigten Königreich und in Deutschland geplant, jedoch wurden keine Patienten rekrutiert.</p> <p>ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms; AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the Curve</i>); C_{max}: Maximale Konzentration; CHD: angeborener Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>); DCM: dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>); NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (<i>N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide</i>); RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; WP: Work Package</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Begleittherapien
WP08	Enalapril (Aqumeldi®) als 0,25 mg oder 1 mg SMT <u>ACEi-naive Patienten:</u> Wöchentliche Hochtitration von einer Initial- zu einer Erhaltungsdosis, die, wenn möglich, auf 2 Einzeldosen pro Tag aufgeteilt werden sollte (siehe Dosierungsschema Tabelle 4-37). <u>ACEi-vorbehandelte Patienten:</u> Umstellung auf eine vergleichbare Dosierung wie bei der bereits bestehenden ACEi-Behandlung mit ggf. wöchentlicher Hochtitration auf die Erhaltungsdosis, die, wenn möglich, auf 2 Einzeldosen pro Tag aufgeteilt werden sollte.	Begleittherapien waren nach Ermessen des Prüfarztes möglich. Dazu zählten u. a. Diuretika, Betarezeptorenblocker, Digoxin, Mineralokortikoidrezeptor-antagonisten, herzwirksame Glykoside, Acetylsalicylsäure (nur als Thrombozytenaggregationshemmer) und Paracetamol.
WP09	Analog zu WP08	Analog zu WP08
WP10	Enalapril (Aqumeldi®) als 0,25 mg oder 1 mg SMT Alle Patienten, die eine stabile Enalapril (Aqumeldi®)-Behandlung bei Studienende der WP08 und WP09 erhielten, setzten diese fort. Es war jedoch möglich, während der 10-monatigen Studiendauer eine Dosisanpassung nach dem Ermessen des Prüfarztes vorzunehmen.	Analog zu WP08
ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms; SMT: Schmelztabletten; WP: Work Package		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Altersgruppen (N)	Geschlecht	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Abstammung (%)	ACEi-Vorbe. (%)
		MW (SD)	AG1 / AG2 / AG3	w (%)	MW (SD)	MW (SD)	kauk. / asiat. / andere	keine / Ena / Capto
WP08	32	3,18 (3,66)	12 / 14 / 6	44	14,06 (10,62)	90,86 (28,28)	88 / 3 / 9	9,4 / 56,3 / 34,4
WP09	70	0,69 (1,11)	61 / 9 / -	49	6,08 (3,62)	64,08 (13,82)	93 / 0 / 7	45,7 / 21,4 / 32,9
WP10								
Alle	86	1,47 (2,28)	63 / 19 / 4	47,7	8,9 (7,0)	74,3 (19,4)	90,7 / 1,2 / 8,1	37,2 / 25,6 / 37,2
aus WP08	24	3,34 (3,38)	7 / 13 / 4	37,5	14,8 (10,2)	93,5 (24,0)	83,3 / 4,2 / 12,5	12,5 / 50,0 / 37,5
aus WP09	62	0,75 (1,01)	56 / 6 / -	51,6	6,5 (3,1)	67,2 (10,8)	93,5 / 0 / 6,5	46,8 / 16,1 / 37,1
ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms; AG: Altersgruppen (AG 1: < 12 Monate; AG 2: ≥ 12 Monate < 6 Jahre; AG 3: ≥ 6 Jahre); asiat.: asiatisch; Capto: Captopril; Ena: Enalapril; kauk.: kaukasisch; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; w: Weiblich; WP: Work Package								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 sind einarmige, offene, multizentrische, multinationale Studien mit dem Ziel der Evaluation von Pharmakokinetik und -dynamik, Akzeptanz/Schmackhaftigkeit und der Sicherheit von Enalapril (Aqumeldi®) SMT bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie (*Dilated Cardiomyopathy*; DCM) (WP08) oder angeborenem Herzfehler (*Congenital Heart Defect*; CHD) (WP09). Die Studie WP10 ist eine offene Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Patientenpopulation

Die Studien umfassen pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Monat mit DCM (WP08) oder ab Geburt mit CHD (WP09),

- die bereits eine Therapie mit einem ACEi begonnen haben (ACEi-vorbehandelt; Kohorte A) und
- die erstmalig eine Therapie mit einem ACEi beginnen (ACEi-naiv; Kohorte B).

Intervention

In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wurden alle Patienten mit Enalapril (Aqumeldi®) behandelt. Das altersabhängige Dosierungsschema wurde mit Hilfe von Modellierungen und Simulationen bestimmt, mit dem Ziel, in allen pädiatrischen Altersgruppen eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen. Die Erhaltungsdosis laut Studienprotokoll betrug 0,282 mg/kg/Tag Enalapril (Aqumeldi®) und entspricht der Erhaltungsdosis von 20 mg/Tag bei einem 70-jährigen Erwachsenen.

In den beiden Studien WP08 und WP09 erfolgte altersabhängig eine schrittweise Hochtitration auf die gewichtsabhängige Zieldosierung (Tabelle 4-37). Den pädiatrischen Patienten wurde zunächst die erste Dosis unter einer 8-stündigen Blutdruckkontrolle verabreicht, um einen potenziell starken Blutdruckabfall zu erkennen. Wenn die erste Dosis von den Patienten gut vertragen wurde, behielten sie die Dosis als Gesamtdosis für die nächsten 1–6 Tage bei, oder,

wenn die Patienten ≥ 3 Jahre waren, wurde am Abend mit einer zweiten Dosis begonnen, um die volle erste Gesamtdosis am Tag zu erreichen.

Die Entscheidung für oder gegen eine weitere Hochtitration erfolgte wöchentlich anhand der Sicherheitsuntersuchung. Entscheidend dabei waren das Ausmaß des Blutdruckabfalls, eine etwaige Verschlechterung der Nierenfunktion, eine etwaige Hyperkaliämie oder eine etwaige Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit dieser Parameter war ebenfalls eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Enalapril (Aqumeldi®)-Behandlung möglich.

Patienten, die bereits eine Therapie mit einem ACEi begonnen hatten (Kohorte A), wurden auf eine klinisch vergleichbare Enalapril (Aqumeldi®)-Dosis umgestellt und ggf. ab diesem Zeitpunkt nach Ermessen des Prüfarztes auf die Erhaltungsdosis von Enalapril (Aqumeldi®) schrittweise hochtitriert.

Tabelle 4-37: Altersabhängiges Dosierungsschema der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alter (Gewicht)	Dosierungstyp	Gesamtdosis am Tag (mg)	Dosierung am Morgen (mg)	Dosierung am Abend (mg)
1 Tag/1 Monat– < 6 Monate (ca. 2,5–7 kg)	1. Titration	0,025	0,025	-
	2. Titration	0,125	0,125	-
	3. Titration	0,25	0,25	-
	4. Titration	0,5	0,25	0,25
	5. Erhaltungsdosis Maximum	1 2	0,5 1	0,5 1
6 Monate– < 3 Jahre (ca. 8–15 kg)	1. Titration	0,25	0,25	-
	2. Titration	0,5	0,25	0,25
	3. Titration	1	0,5	0,5
	4. Erhaltungsdosis Maximum	2 4	1 2	1 2
3 Jahre– < 8 Jahre (ca. 16–25 kg)	1. Titration	0,5	0,25	0,25
	2. Titration	1	0,5	0,5
	3. Titration	2	1	1
	4. Erhaltungsdosis Maximum	4 8	2 4	2 4
8 Jahre– < 12 Jahre (ca. 26–40 kg)	1. Titration	1	0,5	0,5
	2. Titration	2	1	1
	3. Titration	4	2	2
	4. Erhaltungsdosis Maximum	8 16	4 8	4 8

Die einzelnen Dosierungen konnten wie folgt erreicht werden:

- 0,025 mg: 10 % einer Lösung aus 1 SMT von 0,25 mg (= 1 ml aus einer 10 ml Lösung)
- 0,125 mg: 50 % einer Lösung aus 1 SMT von 0,25 mg (= 5 ml aus einer 10 ml Lösung)
- 0,25 mg: 1 SMT von 0,25 mg
- 0,5 mg: 2 SMT von 0,25 mg
- 1 mg: 1 SMT von 1 mg
- 2 mg: 2 SMT von 1 mg
- 4 mg: 4 SMT von 1 mg

Eine Anfangsdosis bei Säuglingen bis zu 3 Monaten mit einer einzelnen SMT-Gabe von 0,25 mg Enalapril (Aqumeldi®) kann zu einer höheren Exposition als die empfohlene Anfangsdosis von 2,5 mg bei Erwachsenen führen. Daher wurde den Prüfarzten die Möglichkeit eingeräumt, bei Bedarf eine niedrigere Anfangsdosis zu verabreichen, insbesondere bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (Anfangsdosis: 0,01 mg/kg/Tag Enalapril). Aus Gründen der Patientensicherheit und um dem Prüfarzt eine optimale Individualisierung in dieser besonders vulnerablen pädiatrischen Population zu ermöglichen, bot das vorgesehene Dosierungsschema eine niedrige Anfangsdosis von 0,025 mg in Form von 10 % dispergierten 0,25 mg SMT (entspricht 1 ml aus einer 10 ml Lösung) und 0,125 mg in Form von 50 % dispergierten 0,25 mg SMT (entspricht 5 ml aus einer 10 ml Lösung) bis zu einem Alter von 6 Monaten an, auch wenn diese niedrigere Dosis aufgrund der vorhergesagten Exposition nur bis zu einem Alter von 3 Monaten erforderlich war. Die Herstellung einer Dispersion aus Enalapril (Aqumeldi®) SMT wurde in einer Studie getestet und optimiert [45], mit dem Ergebnis, dass die Dispersion bevorzugt direkt in einer Spritze hergestellt werden kann, aber auch die Verwendung von nasogastrischen Schläuchen (Charrière 5–10) möglich ist. Das SMT-Konzept in Verbindung mit den untersuchten Dispersionsmethoden ermöglicht eine sichere und genaue Verabreichung von Enalapril (Aqumeldi®) für alle pädiatrischen Subpopulationen vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen [1, 45].

Begleittherapien

ACEi werden als Erstlinientherapie regelhaft für alle Patienten auch bereits im Anfangsstadium ohne Symptome angewendet. Entsprechend den Leitlinienempfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen kommen mit steigender Symptomatik ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten hinzu [4]. Diese Add-on-Therapien spiegeln sich in den kardiovaskulären Begleittherapien der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien wider und stellen eine leitlinienkonforme Versorgung der pädiatrischen Patienten dar (Tabelle 4-38).

In der Verlängerungsstudie WP10 für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09 wurde die kardiovaskuläre Begleittherapie fortgeführt. Es kamen keine weiteren kardiovaskulären Begleittherapien hinzu.

Tabelle 4-38: Kardiovaskuläre Begleittherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	WP08 N = 32	WP09 N = 70
Wirkstoffklasse (ATC-Code)	n (%)	n (%)
High-ceiling-Diuretika (C03C)	18 (56,3)	64 (91,4)
Low-ceiling-Diuretika, Thiazide (C03A)	0 (0,0)	2 (2,9)
Betarezeptorenblocker (C07A)	18 (56,3)	5 (7,1)
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (C03D)	19 (59,4)	57 (81,4)
Herzwirksame Glykoside (C01A)	8 (25,0)	4 (5,7)
Antiarrhythmika, Klasse I und III (C01B)	0 (0,0)	2 (2,9)
Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside (C01C)	3 (9,4)	19 (27,1)
Andere Herzmittel (C01E)	1 (3,1)	2 (2,9)

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; WP: Work Package

Behandlungsdauer

Gemäß Studienprotokoll waren eine Screening-, Titrations- und eine Steady-State-Phase mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen vorgesehen (Abbildung 4-4).

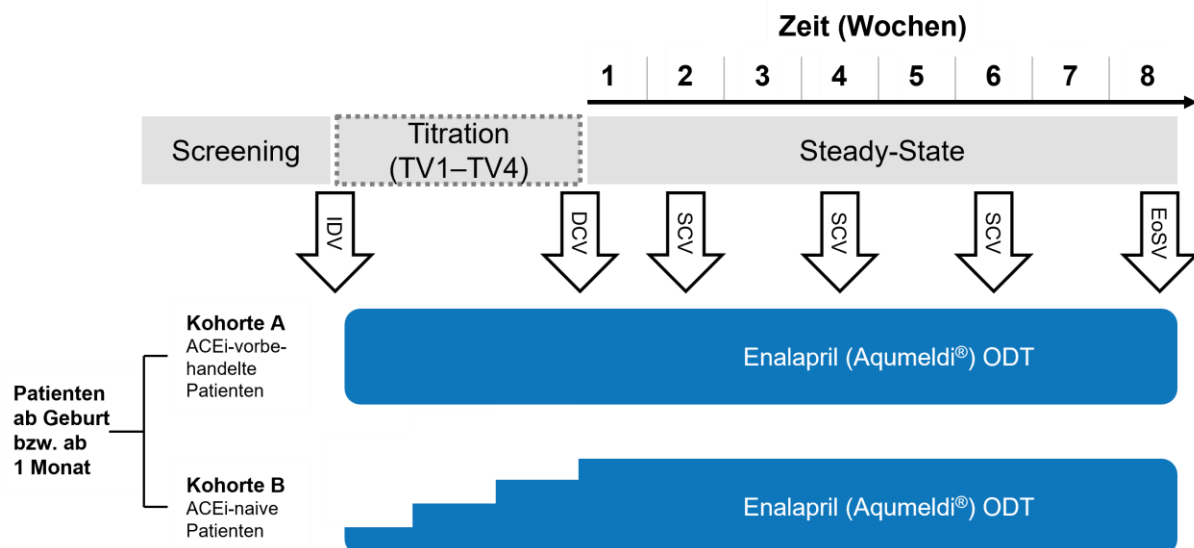


Abbildung 4-4: Studiendesign der WP08 und WP09.

IDV: Erstdosisvisite (*Initial Dose Visit*); DCV: Dosiskonfirmationsvisite (*Dose Confirmation Visit*); SCV: Studienkontrollvisite (*Study Control Visits*); EoSV: Studienendvisite (*End-of-Study Visit*); TV: Titrationsvisiten

Zur Gewährleistung einer patientenindividuellen, optimalen und sicheren Dosisanpassung war es nach Ermessen der Prüfarzte möglich, mehrere Titrationsvisiten zwischen der Ersteinnahme

und dem Erreichen der optimalen Erhaltungsdosis durchzuführen und, wenn erforderlich, auch außerplanmäßige Visiten anzusetzen. Um die Belastung durch die häufigen Studienvisiten zu verringern, konnten die Prüfärzte die Screeningvisite mit der Visite zur Dosisersteinnahme (IDV) zusammenlegen. Hierfür durften alle erforderlichen Daten, die zur Beurteilung der Teilnahmeberechtigung des Patienten auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien nicht älter als 3 Wochen sein und die Informationen zur Einverständniserklärung mussten den Patienten bzw. den Eltern/Erziehungsberechtigten vorab ausgehändigt werden, um genügend Zeit zur Entscheidungsfindung zu gewährleisten. Bei Kindern mit einem Gewicht von $\leq 4,2$ kg konnte die Screeningvisite mit der Erstdosiseinnahme nicht zusammengelegt werden, da das Blutentnahmenvolumen aufgrund der mehrfachen Entnahme das empfohlene gewichtsbezogene Maximalvolumen überschritten hätte.

Nach Erreichen der patientenindividuellen Erhaltungsdosis schloss sich an die Dosiskonfirmationsvisite eine Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Untersuchungen an Tag 14 (SCV I), 28 (SCV II), 42 (SCV III) und zum Studienende (Tag 56, EoSV) an. Patienten, die die Einnahme von Enalapril (Aqumeldi[®]) abbrechen mussten, aber die Studienmedikation mindestens 3 Tage lang erhielten, wurden gebeten weiterhin an den Untersuchungen teilzunehmen.

Alle Patienten wurden ermutigt, an der anschließenden offenen, einarmigen Verlängerungsstudie WP10 mit einer Nachbeobachtung von 10 Monaten teilzunehmen. In der WP10 erfolgten die Untersuchungen zur Screeningvisite (entspricht der EoSV der WP08 und WP09) und an den Studienkontrollvisiten zum Monat 1 (SCV I), 4 (SCV II), 7 (SCV III) und 10 (EoSV).

Patientencharakteristika

Die eingeschlossenen pädiatrischen Patienten waren vorwiegend männlich (56 % in der WP08 und 51 % in der WP09) und kaukasischer Abstammung (88 % in der WP08 und 93 % in der WP09). Zu Studienbeginn hatten die Patienten einen modifizierten Ross-Score von 0 im Median in der WP08 und von 3 im Median in der WP09 und demnach keine bzw. leichte Symptome einer Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 4-3).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 war die quantitative Beschreibung der Bioverfügbarkeit mittels der PK-Parameter AUC, C_{\max} und t_{\max} . Darüber hinaus wurden die relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen und PD-Daten zur hämodynamischen und renalen Sicherheit bestimmt sowie explorative Daten zu den Markern des RAAS, zum kardialen Biomarker NT-proBNP, zur Verkürzungsfraction mittels Echokardiographie und zum modifizierten Ross-Score. Erhoben wurden ebenfalls die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der neuen Darreichungsform. Weitere Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst.

In der offenen, einarmigen Verlängerungsstudie WP10 war der primäre Endpunkt die Erfassung der Langzeitsicherheit im Rahmen der unerwünschten Ereignisse sowie der hämodynamischen und renalen Langzeitsicherheit. Explorativ wurden ebenfalls die Marker des RAAS, der kardiale Biomarker NT-proBNP, die Verkürzungsfraction mittels Echokardiographie und der modifizierte Ross-Score sowie die Akzeptanz/Schmackhaftigkeit erhoben.

Datenschnitt

In den Studien WP08, WP09 und WP10 waren keine Interimsanalysen geplant. Darüber hinaus wurde eine rein deskriptive und explorative Statistik in den Auswertungen angewendet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien WP08, WP09 und WP10 lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der zulassungskonformen Anwendung sowie der Charakteristika der untersuchten Patientengruppe uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Begleittherapien, die den Patienten in den Studien zur Verfügung standen, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab und entsprechen einer leitliniengerechten Begleittherapie.

Die Studien wurden multizentrisch und europaweit, einschließlich eines Zentrums in Deutschland, durchgeführt. Insgesamt ist von einer guten Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
WP08	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-*
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.							
WP: Work Package							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Jedoch muss bei diesem Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene und somit auch auf Endpunktebene ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität: PK-Daten	Morbidität: PD-Daten	Morbidität: Akzeptanz/ Schmack- haftigkeit	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse
WP08	ja	ja	ja	ja	nein	ja
WP09	ja	ja	ja	ja	nein	ja
WP10	ja	nein	ja	ja	nein	ja
PD: Pharmakodynamisch; PK: Pharmakokinetisch; WP: Work Package						

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. <ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Todesfällen
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	-*	nein	nein	ja	ja	-*

* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
ITT: Intention to treat; WP: Work Package

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	WP08		WP09		WP10	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
UE mit Todesfolge	32	0 (0,0)	70	0 (0,0)	86	0 (0,0)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis;
WP: Work Package

In den Studien traten keine Todesfälle ein.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.2 Endpunkt Bioverfügbarkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Bioverfügbarkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	<p>Die Bioverfügbarkeit von Enalapril und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat wird mittels der PK-Parameter AUC, C_{max} und t_{max} beschrieben und quantifiziert. AUC und C_{max} werden zusätzlich normalisiert auf Gewicht und Dosis dargestellt ($AUC_{tau, ss, norm.}$ und $C_{max, ss, norm.}$). Basierend auf den Medianen der PK-Parameter $AUC_{tau, ss, norm.}$ und $C_{max, ss, norm.}$ in den Altersgruppen 1–3 wird die relative Bioverfügbarkeit von Enalapril und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat zwischen den Altersgruppen verglichen. Um eine umfassende Betrachtung der relativen Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen 1–3 auf möglichst großer Datenbasis durchzuführen, werden die PK-Daten aus der WP08 und WP09 vereint. Ergänzend wird die relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen 1–3 im Vergleich zu den modellierten PK-Parametern der Erwachsenen dargestellt. Die Simulationen der erwachsenen PK-Daten wurden auf Basis der Daten aus der WP07 durchgeführt [46]. Für den Vergleich der Exposition zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter <i>Steady-State</i> werden die AUC im <i>Steady-State</i> auf die Dosierung der Erwachsenen von 0,15 mg/kg als Einzeldosis skaliert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioverfügbarkeit bei Einnahme der Erstdosis als $AUC_{tau, C_{max}, t_{max}}$ • Bioverfügbarkeit unter <i>Steady-State</i> normalisiert zur Dosis und zum Körpergewicht als $AUC_{tau, ss, norm.}$ und $C_{max, ss, norm.}$ • Relative Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen unter <i>Steady-State</i> normalisiert zur Dosis und zum Körpergewicht als $AUC_{tau, ss, norm.}$ und $C_{max, ss, norm.}$ • Relative Bioverfügbarkeit zwischen den Erwachsenen und den Altersgruppen unter <i>Steady-State</i> skaliert auf 0,15 mg/kg einer Einzeldosis als $AUC_{tau, ss, norm.}$
WP09	Analog zu WP08
WP10	Keine Erhebung von PK-Parametern
<p>AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the Curve</i>); C_{max}: Maximale Konzentration; PK: Pharmakokinetisch; t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; WP: Work Package</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bioverfügbarkeit (AUC, C_{max}, t_{max}) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	.*	nein	nein	ja	ja	.*
WP09	.*	nein	nein	ja	ja	.*
<p>* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to treat; WP: Work Package</p>						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene, einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Bioverfügbarkeit auf Basis der PK-Parameter AUC, C_{max}, und t_{max} aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AUC _{tau} (ng/ml*h) MW (SD)	C _{max} (ng/ml) MW (SD)	t _{max} (h) MW (SD)	AUC _{tau, ss, norm.} (ng/ml*h/mg*kg) MW (SD)	C _{max, ss, norm} (ng/ml*h/mg*kg) MW (SD)
WP08: Enalapril					
Alle (n = 26)	53,97 (35,50)	22,55 (20,00)	1,76 (1,00)	495,64 (228,46)	203,05 (148,97)
AG 1 (n = 9)	36,45 (9,73)	9,37 (4,05)	2,39 (1,07)	400,30 (134,33)	103,81 (52,68)
AG 2 (n = 11)	55,61 (38,66)	26,06 (22,76)	1,48 (0,95)	575,37 (309,32)	269,04 (195,24)
AG 3 (n = 6)	77,62 (43,77)	35,99 (19,42)	1,32 (0,50)	495,72 (95,53)	231,72 (41,79)
WP08: Enalaprilat					
Alle (n = 26)	161,17 (142,75)	18,97 (17,86)	4,56 (2,30)	1326,83 (823,05)	154,52 (95,04)
AG 1 (n = 9)	88,58 (33,29)	10,27 (3,50)	5,75 (1,00)	916,52 (341,19)	109,50 (34,48)
AG 2 (n = 11)	158,57 (136,80)	18,05 (15,55)	4,10 (3,24)	1514,14 (1135,11)	174,55 (130,13)
AG 3 (n = 6)	274,80 (194,15)	33,72 (26,30)	3,61 (0,79)	1598,89 (393,39)	185,32 (61,05)
WP09: Enalapril					
Alle (n = 63)	55,77 (39,04)	18,37 (11,85)	1,83 (1,05)	820,70 (521,50)	275,30 (158,60)
AG 1 (n = 56)	55,26 (40,17)	17,04 (10,37)	1,91 (1,08)	824,30 (544,60)	260,70 (151,30)
AG 2 (n = 7)	59,82 (30,33)	28,94 (17,89)	1,18 (0,41)	792,40 (301,60)	392,10 (179,20)
WP09: Enalaprilat					
Alle (n = 63)	84,63 (64,51)	10,19 (7,52)	6,26 (3,57)	1405,00 (1083,80)	178,00 (146,20)
AG 1 (n = 56)	80,58 (62,27)	9,87 (7,48)	6,54 (3,67)	1417,20 (1118,10)	180,80 (153,00)
AG 2 (n = 7)	117,03 (78,03)	12,74 (7,92)	4,02 (1,14)	1307,10 (816,00)	155,40 (75,20)
AG: Altersgruppen (AG 1: < 12 Monate; AG 2: ≥ 12 Monate – < 6 Jahre; AG 3: ≥ 6 Jahre); AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the Curve</i>); C _{max} : Maximale Konzentration; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; norm: Normalisiert zum Gewicht und zur Dosis; SD: Standardabweichung; ss: <i>Steady-State</i> ; t _{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; WP: Work Package					

Die Ergebnisse zeigen, dass das primäre Ziel, die Generierung von PK-Daten, in den Studien WP08 und WP09 erreicht wurde. PK-Daten zu Enalapril und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat wurden bei pädiatrischen Patienten mit DCM und CHD unter der Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) generiert und ermöglichen somit eine Beschreibung der Dosisexpositionen.

Bei den pädiatrischen Patienten mit DCM (WP08) lag die dosis- und gewichtsnormalisierte Exposition (AUC_{tau, ss, norm.}) für Enalapril bei 496 ng/mL*h/mg*kg und die für Enalaprilat bei 1327 ng/mL*h/mg*kg. Die dosis- und gewichtsnormalisierten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max, ss, norm}) betragen 203 ng/ml/mg*kg für Enalapril und 155 ng/ml/mg*kg für Enalaprilat. Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden bei Enalapril mit 1,7 Stunden nach

der SMT-Dosiseinnahme etwa 3 Stunden früher erreicht als bei dem aktiven Metaboliten Enalaprilat mit 4,6 Stunden nach der SMT-Dosiseinnahme.

Bei den pädiatrischen Patienten mit CHD (WP09) lag die dosis- und gewichtsnormalisierte Exposition ($AUC_{\tau, ss, norm.}$) für Enalapril bei $821 \text{ ng/mL} \cdot \text{h/mg} \cdot \text{kg}$ und für Enalaprilat bei $1405 \text{ ng/mL} \cdot \text{h/mg} \cdot \text{kg}$. Die dosis- und gewichtsnormalisierten maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{max, ss, norm.}$) betragen $275 \text{ ng/ml/mg} \cdot \text{kg}$ für Enalapril und $178 \text{ ng/ml/mg} \cdot \text{kg}$ für Enalaprilat. Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden bei Enalapril mit 1,8 Stunden nach der SMT-Dosiseinnahme etwa 4,5 Stunden früher erreicht als bei dem aktiven Metaboliten Enalaprilat mit 6,3 Stunden nach der SMT-Dosiseinnahme.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Bioverfügbarkeit – relative Bioverfügbarkeit – auf Basis der PK-Parameter (AUC und C_{max}) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Altersgruppe		AG 3 (n = 6)	AG 2 (n = 18)	AG 1 (n = 65)
	WP08+09: Enalapril $AUC_{\tau, ss, norm.}$ (Median)	514,6	580,2	721,9
AG 3 (n = 6)	514,6	100	112,7	140,3
AG 2 (n = 18)	580,2	88,7	100	124,4
AG 1 (n = 65)	721,9	71,3	80,4	100
	WP08+09: Enalaprilat $AUC_{\tau, ss, norm.}$ (Median)	1618,7	1272,2	1111,7
AG 3 (n = 6)	1618,7	100	78,6	68,7
AG 2 (n = 18)	1272,2	127,2	100	87,4
AG 1 (n = 65)	1111,7	145,6	114,4	100
	WP08+09: Enalapril $C_{max, ss, norm.}$ (Median)	240,95	279,2	219,4
AG 3 (n = 6)	240,95	100,0	115,9	91,1
AG 2 (n = 18)	279,2	86,3	100,0	78,6
AG 1 (n = 65)	219,4	109,8	127,3	100,0
	WP08+09: Enalaprilat $C_{max, ss, norm.}$ (Median)	187,8	139,7	128,8
AG 3 (n = 6)	187,8	100,0	74,4	68,6
AG 2 (n = 18)	139,7	134,4	100,0	92,2
AG 1 (n = 65)	128,8	145,8	108,5	100,0

AG: Altersgruppen (AG 1: < 12 Monate; AG 2: ≥ 12 Monate – < 6 Jahre; AG 3: ≥ 6 Jahre); AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (*Area under the Curve*); C_{max} : Maximale Konzentration; norm: Normalisiert zum Gewicht und Dosis; WP: Work Package

Für eine Beschreibung der relativen Bioverfügbarkeit zwischen den Altersgruppen (AG) auf möglichst großer Datenbasis wurden die PK-Parameter der Einzelstudien WP08 und WP09 zu-

sammengefasst. Trotz der Zusammenfassung ist die Patientenzahl für die AG 3 (≥ 6 Jahre) gering ($n = 6$) und begrenzt aussagekräftig.

Im Vergleich der AG 2 (≥ 12 Monate– < 6 Jahre) mit der AG 1 (< 12 Monate) sank die relative Bioverfügbarkeit für Enalapril auf 80,4 % für $AUC_{\text{tau, ss, norm}}$ und stieg auf 127,3 % für $C_{\text{max, ss, norm}}$. Die relative Bioverfügbarkeit für den aktiven Metaboliten Enalaprilat zwischen den AG 2 und 1 stieg auf 114,4 % für $AUC_{\text{tau, ss, norm}}$ und auf 108,5 % für $C_{\text{max, ss, norm}}$. Die Vergleiche der relativen Bioverfügbarkeit von Enalapril und Enalaprilat zwischen den Altersgruppen deuten somit auf eine vergleichbare Geschwindigkeit und ein vergleichbares Ausmaß der Exposition hin.

Veranschaulicht wird die Vergleichbarkeit der relativen Bioverfügbarkeit für Enalaprilat zusätzlich im Boxplot (Abbildung 4-5), in dem ergänzend die PK-Werte AUC_{ss} für die Erwachsenen (simuliert auf Basis von Messdaten aus der Studie WP07) dargestellt sind.

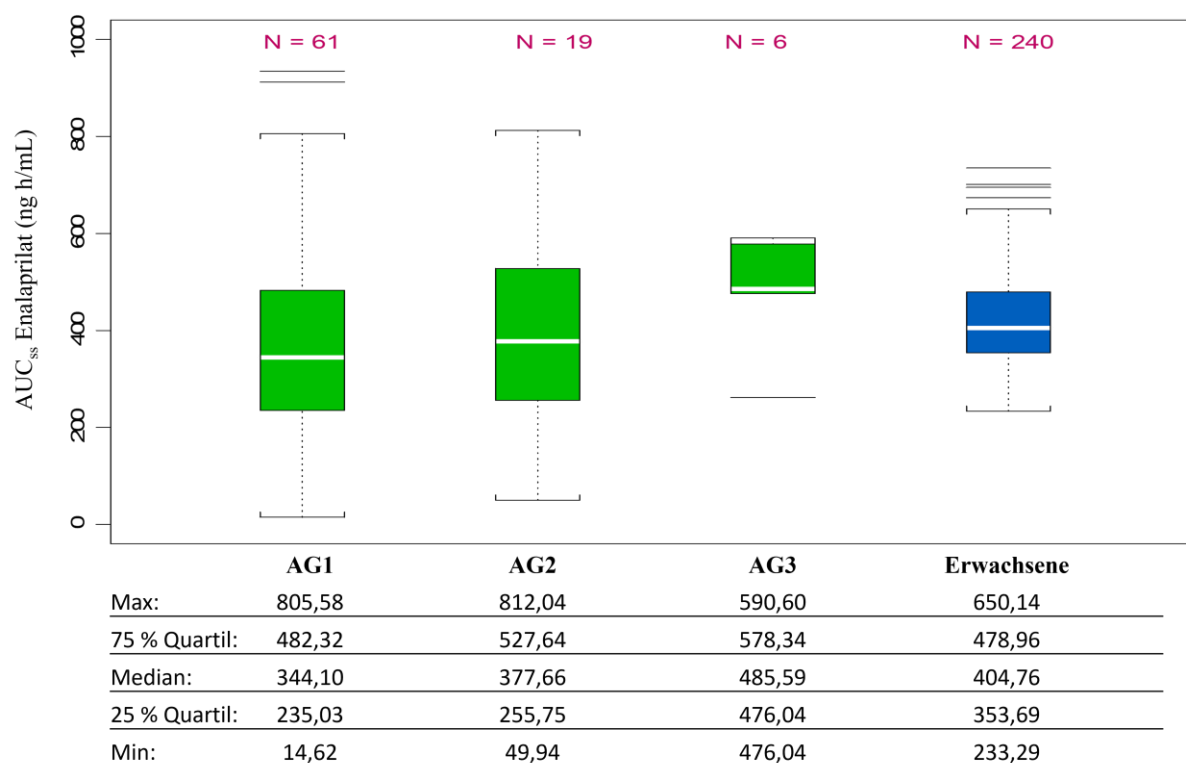


Abbildung 4-5: Boxplot für Enalaprilat AUC_{ss} für die zusammengefasste pädiatrische Population aus der WP08 und WP09 und die simulierten Erwachsenenendaten aus der WP07, normalisiert auf Dosis und Körpergewicht und skaliert auf 0,15 mg/kg einer Einzeldosis.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer voll-

ständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.3 Endpunkt hämodynamische Sicherheitsparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts hämodynamische Sicherheitsparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz wurden zur Screeningvisite (vor Einnahme der ersten Dosis) und im Verlauf der Studie zu den einzelnen Studienkontrollvisiten und zur Studienendvisite gemessen. Bei der Ersteinnahme von Enalapril (Aqumeldi®) wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz alle 30 Minuten über einen Zeitraum von 8 Stunden gemessen. Der systolische und diastolische Blutdruck wird in der Einheit „Millimeter Quecksilbersäule“ [mmHG] und die Herzfrequenz als Schläge pro Minute angegeben. Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, waren Teil der Intention-to-treat-Population (ITT). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08, jedoch wurden die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz zur Screeningvisite und im Verlauf der Studie zu den einzelnen Studienkontrollvisiten sowie zur Studienendvisite gemessen.
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt hämodynamische Sicherheitsparameter in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	-*	nein	nein	ja	ja	-*
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to treat; WP: Work Package						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt hämodynamische Sicherheitsparameter (Herzfrequenz, Blutdruck) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Herzfrequenz (Schläge/Minute)		Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
WP08						
Scr.V	32	112 (24)	32	95 (11)	32	58 (8)
IDV: 0,0 h	31	112 (25)	32	96 (11)	32	58 (8)
IDV: 0,5 h	30	114 (22)	31	96 (11)	31	56 (12)
IDV: 1,0 h	30	114 (19)	30	92 (15)	30	54 (13)
IDV: 1,5 h	31	112 (20)	32	93 (13)	32	56 (10)
IDV: 2,0 h	31	115 (24)	31	92 (13)	31	56 (14)
IDV: 2,5 h	28	111 (23)	28	93 (12)	28	55 (14)
IDV: 3,0 h	32	112 (21)	31	91 (11)	31	53 (12)
IDV: 3,5 h	29	111 (19)	30	92 (13)	30	52 (10)
IDV: 4,0 h	28	115 (22)	29	96 (12)	29	57 (12)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Herzfrequenz (Schläge/Minute)		Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Visite						
IDV: 4,5 h	30	114 (21)	30	92 (16)	30	56 (14)
IDV: 5,0 h	30	113 (22)	31	92 (16)	31	55 (12)
IDV: 5,5 h	30	110 (23)	31	94 (16)	31	55 (19)
IDV: 6,0 h	28	104 (20)	29	92 (15)	29	54 (14)
IDV: 6,5 h	31	115 (22)	32	92 (13)	32	56 (13)
IDV: 7,0 h	31	116 (24)	31	93 (14)	31	55 (9)
IDV: 7,5 h	29	112 (20)	30	95 (11)	30	54 (9)
IDV: 8,0 h	27	116 (24)	28	98 (16)	28	60 (16)
DCV	32	107 (19)	32	94 (12)	32	56 (11)
SCV I	31	108 (22)	31	94 (12)	31	54 (10)
SCV II	29	110 (20)	29	93 (15)	29	56 (11)
SCV III	28	107 (21)	28	92 (13)	28	55 (12)
EoSV	27	108 (24)	27	93 (13)	27	56 (11)
WP09						
Visite	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Scr.V	61	140 (18)	70	95 (12)	70	56 (12)
IDV: 0,0 h	61	138 (19)	70	96 (12)	70	55 (12)
IDV: 0,5 h	61	137 (17)	70	94 (11)	70	54 (10)
IDV: 1,0 h	59	138 (17)	67	92 (13)	67	53 (11)
IDV: 1,5 h	60	137 (16)	68	95 (16)	68	54 (11)
IDV: 2,0 h	60	137 (17)	69	91 (12)	69	53 (11)
IDV: 2,5 h	60	136 (18)	68	92 (14)	68	53 (12)
IDV: 3,0 h	60	135 (18)	69	91 (13)	69	52 (11)
IDV: 3,5 h	60	135 (18)	68	90 (12)	68	51 (11)
IDV: 4,0 h	57	137 (17)	66	90 (12)	66	52 (11)
IDV: 4,5 h	59	139 (16)	67	91 (13)	67	53 (13)
IDV: 5,0 h	59	138 (18)	67	88 (11)	67	51 (11)
IDV: 5,5 h	59	137 (18)	67	90 (12)	67	52 (10)
IDV: 6,0 h	60	138 (17)	68	91 (14)	68	53 (11)
IDV: 6,5 h	58	139 (18)	66	91 (14)	66	52 (11)
IDV: 7,0 h	56	138 (19)	64	91 (14)	64	53 (12)
IDV: 7,5 h	60	137 (18)	68	91 (14)	68	54 (12)
IDV: 8,0 h	60	137 (17)	69	92 (13)	69	54 (11)
DCV	61	138 (15)	70	93 (12)	70	56 (11)

Studie	Herzfrequenz (Schläge/Minute)		Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
SCV I	60	141 (16)	68	90 (11)	68	54 (9)
SCV II	61	140 (17)	68	92 (12)	68	56 (11)
SCV III	57	137 (15)	63	93 (11)	63	56 (10)
EoS	60	136 (17)	67	95 (13)	67	57 (10)
WP10						
Studie	Herzfrequenz (Schläge/Minute)		Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Scr.V	87	125 (24)	87	94 (13)	87	56 (10)
SCV I	79	121 (22)	79	95 (11)	79	57 (10)
SCV II	62	121 (22)	63	96 (11)	62	57 (8)
SCV III	49	112 (19)	49	97 (10)	49	57 (6)
EoS	82	116 (20)	81	96 (10)	81	57 (8)

DCV: Dosiskonfirmationsvisite (*Dose Confirmation Visit*); EoS: Studienendvisite (*End-of-Study Visit*); IDV: Erstdosisvisite (*Initial Dose Visit*); mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SCV: Studienkontrollvisite (*Study Control Visits*); SD: Standardabweichung; Scr.V: Sreeningvisite; WP: Work Package

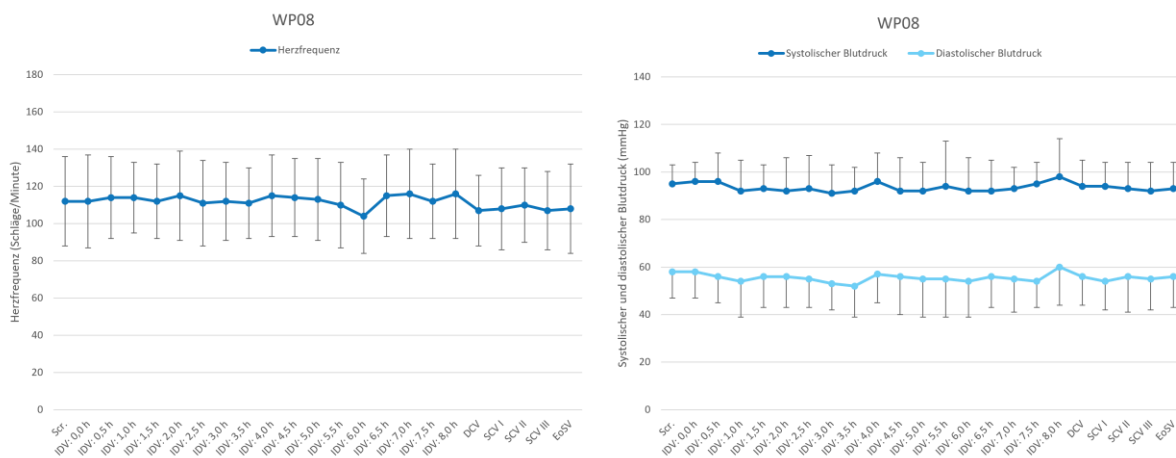


Abbildung 4-6: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) in den ersten 8 Stunden nach Einnahme der Erstdosis von Enalapril (Aqumeldi®) und zu den darauffolgenden Studienvisiten (WP08, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population)

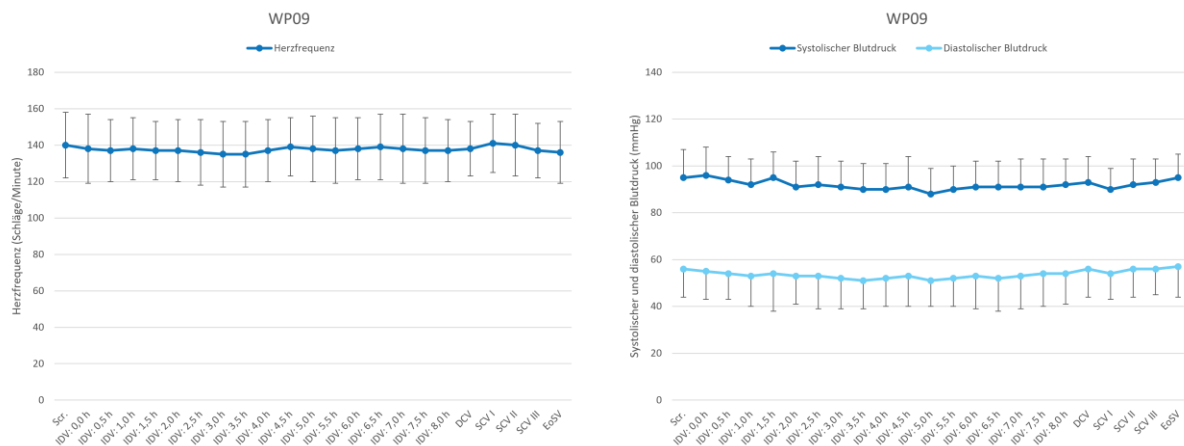


Abbildung 4-7: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) in den ersten 8 Stunden nach Einnahme der Erstdosis von Enalapril (Aqumeldi®) und zu den darauffolgenden Studienvisiten (WP09, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population)

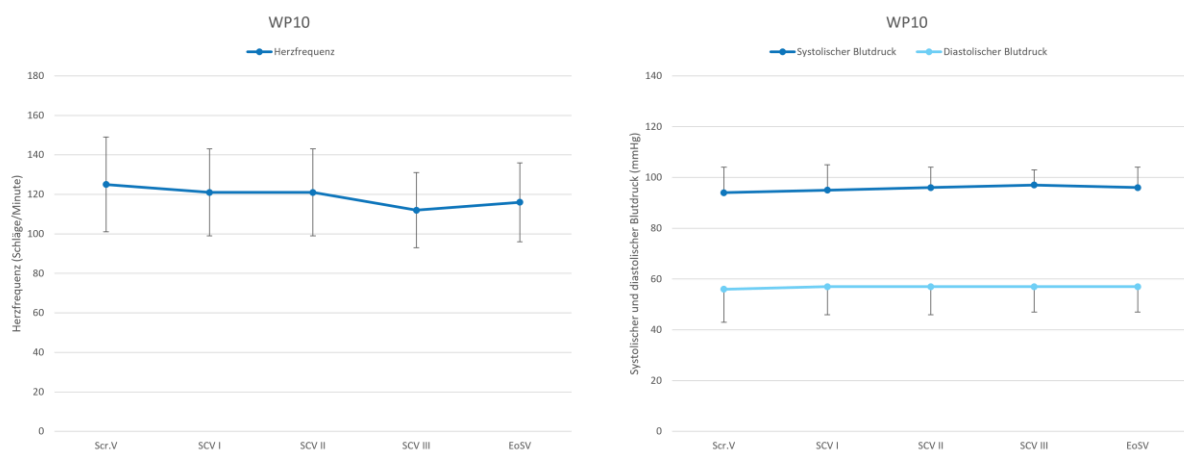


Abbildung 4-8: Herzfrequenz (Schläge/Minute) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) unter Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) zu den verschiedenen Studienvisiten (WP10, Mittelwert und Standardabweichung der ITT-Population)

In den Studien WP08 und WP09 zeigten sich weder in den ersten 8 Stunden nach Erstdosis-einnahme noch im weiteren Studienverlauf maßgebliche Veränderungen in Bezug auf die hämodynamischen Sicherheitsparameter Blutdruck und Herzfrequenz (Tabelle 4-50, Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Die Verlängerungsstudie WP10 bestätigt eine anhaltende Stabilität von Blutdruck und Herzfrequenz auch nach 10 Monaten Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-8).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungs begründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer voll-

ständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.4 Endpunkt pharmakodynamische Sicherheitsparameter der Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Die pharmakodynamischen Sicherheitsparameter für die Nierenfunktion, wie Serumkalium (K), Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Serumkreatinin (Cr) und glomeruläre Filtrationsrate (GFR), wurden als Laborparameter vor der ersten Dosiseinnahme von Enalapril (Aqumeldi®), zur Dosiskonfirmationsvisite und zu jeder Studienkontroll- und Studienendvisite gemessen. <ul style="list-style-type: none"> • K, BUN, Cr und GFR zur Screeningvisite, Dosiskonfirmationsvisite und zur Studienendvisite
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08, jedoch werden K, BUN, Cr und GFR zur Screening- und Studienendvisite dargestellt.
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	- *	nein	nein	ja	ja	- *
WP09	- *	nein	nein	ja	ja	- *
WP10	- *	nein	nein	ja	ja	- *

* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
ITT: Intention to treat; WP: Work Package

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene, einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt pharmakodynamische Sicherheitsparameter (Nierenfunktion) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	Min	Max	Median	< LLN n (%)	> ULN n (%)	OOR n (%)
WP08: Kalium (mmol/L)								
Scr.V	32	4,5	3,6	5,0	4,4	0 (0)	2 (6)	2 (6)
DCV	17	4,4	4,0	5,4	4,3	1 (6)	2 (12)	3 (18)
EoSV	26	4,5	3,8	5,5	4,4	0 (0)	5 (19)	5 (19)
WP09: Kalium (mmol/L)								
Scr.V	70	4,7	3,1	6	4,6	2 (2,9)	12 (17,1)	14 (20,0)
DCV	63	4,6	3,7	5,6	4,6	2 (3,2)	12 (19,1)	14 (22,2)
EoSV	68	4,7	3,5	5,4	4,7	0 (0)	8 (11,8)	8 (11,8)
WP10: Kalium (mmol/L)								
Scr.V	86	4,6	3,5	5,5	4,6	0 (0)	12 (14,0)	12 (14,0)
EoSV	83	4,6	3,6	5,5	4,7	1 (1,2)	10 (12,1)	11 (13,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Visite	N	MW	Min	Max	Median	<LLN n (%)	>ULN n (%)	OOR n (%)
WP08: Blut-Harnstoff-Stickstoff (mmol/L)								
Scr.V	32	5,0	1,9	11,4	4,5	4 (13)	6 (19)	10 (31)
DCV	18	4,6	1,1	8,2	4,5	4 (22)	3 (17)	7 (39)
EoSV	26	4,2	1,7	8,3	4,1	3 (12)	2 (8)	5 (19)
WP09: Blut-Harnstoff-Stickstoff (mmol/L)								
Scr.V	70	3,94	0,71	11,4	3,9	12 (17,1)	7 (10,0)	19 (27,1)
DCV	64	4,17	1,67	9,7	3,75	7 (10,9)	8 (12,5)	15 (23,4)
EoSV	68	3,55	1,08	8,4	3	17 (25,0)	5 (7,4)	22 (32,4)
WP10: Blut-Harnstoff-Stickstoff (mmol/L)								
Scr.V	86	3,73	1,08	8,30	3,57	18 (20,9)	7 (8,1)	25 (29,1)
EoSV	83	4,36	1,58	8,40	4,10	13 (15,7)	11 (13,3)	24 (28,9)
WP08: Serumkreatinin (µmol/L)								
Scr.V	32	33	17	60	31	1 (3)	1 (3)	2 (6)
DCV	18	32	16	51	31	1 (6)	1 (6)	2 (11)
EoSV	26	30	13	53	28	4 (15)	1 (4)	5 (19)
WP09: Serumkreatinin (µmol/L)								
Scr.V	70	28	10	68	26	11 (16)	1 (1,4)	12 (17)
DCV	64	26	13	47	24,4	10 (16)	2 (3)	12 (19)
EoSV	68	24	12	64	23	14 (21)	1 (1)	15 (22)
WP10: Serumkreatinin (µmol/L)								
Scr.V	86	26	12	64	23	16 (18,6)	2 (2,3)	18 (20,9)
EoSV	83	27	13	57	27	8 (9,6)	1 (1,2)	9 (10,8)
WP08: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min*1,73 m²)								
Scr.V	32	109	62	156	110	-	-	-
DCV	18	113	72	178	112	-	-	-
EoSV	26	129	75	337	116	-	-	-
WP09: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min*1,73 m²)								
Scr.V	70	113	48	183	109	-	-	-
DCV	64	118	71	228	110	-	-	-
EoSV	68	136	52	259	123	-	-	-
WP10: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min*1,73 m²)								
Scr.V	86	135	52	337	123	-	-	-
EoSV	62	149	63	262	147	-	-	-

Studie Visite	N	MW	Min	Max	Median	<LLN n (%)	>ULN n (%)	OOR n (%)
BUN: Harnstoff-Stickstoff (<i>blood urea nitrogen</i>); DCV: Dosiskonfirmationsvisite (<i>Dose Confirmation Visit</i>); EoS: Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); LLN: untere Grenze des Normalwerts (<i>lower limit of normal</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OOR: außer- halb des Normalwerts (<i>out of range</i>); SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normalwerts (<i>upper limit of normal</i>); WP: Work Package								

In der Gesamtschau der WP08, WP09 und WP10 zeigen sich für die Sicherheitsparameter der Nierenfunktion bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®) konstante und überwiegend innerhalb des Normalwerts liegende Laborwerte für K, BUN, Cr und GFR. Darüber hinaus lassen sich im Hinblick auf die Sicherheitsparameter der Nierenfunktion keine Anzeichen für systematische Anomalien oder Verschlechterungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) erkennen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.5 Endpunkt Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	<p>Bei der Herzinsuffizienz kommt es zur Aktivierung des RAAS. Die Blockierung des RAAS mittels ACEi, zu denen auch das hier zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) gehört, nimmt eine zentrale Rolle in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ein. Die Konzentrationen von Renin, Angiotensin-1 und Aldosteron sowie die Renin-Plasmaaktivität wurden explorativ mittels <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> untersucht.</p> <p>Das physiologisch inaktive N-terminale Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (<i>N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide</i>; NT-proBNP) kann aufgrund des negativen prädiktiven Wertes als Herzinsuffizienzmarker bestimmt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marker des RAAS (Renin, Renin-Plasmaaktivität, Angiotensin-1, Aldosteron) vor und 4 Stunden nach der Erstdosiseinnahme sowie zur Studienendvisite • NT-proBNP vor der Erstdosiseinnahme und zur Studienendvisite
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08, jedoch werden die Marker des RAAS und NT-proBNP zur Screening- und Studienendvisite dargestellt.
NT-proBNP: N-terminale Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem; WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	- *	nein	nein	ja	ja	- *
WP09	- *	nein	nein	ja	ja	- *
WP10	- *	nein	nein	ja	ja	- *
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to treat; WP: Work Package						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Renin – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
WP08: Renin (pg/ml)						
IDV _{Prä}	30	1812,6	4283,5	37,9	211,3	18185,8
IDV _{Post}	30	1889,3	4249,4	27,9	251,7	21116,0
EoSV	23	953,1	1471,5	25,4	456,5	6315,6
WP09: Renin (pg/ml)						
IDV _{Prä}	69	860,1	3612,1	5,9	127,6	27963,3
IDV _{Post}	68	1164,7	4226,7	8,8	210,6	31178,1
EoSV	65	1153,2	2036,8	26,2	479,4	13302,6
WP09: Renin (pg/ml) in ACEi-naiven Patienten (Kohorte B)						
IDV _{Prä}	32	252,0	296,9	9,2	100,2	1189,0
IDV _{Post}	32	426,9	582,5	34,3	131,2	2041,5
EoSV	32	1247,6	1639,8	26,6	611,9	7341,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
WP09: Renin (pg/ml) in ACEi-vorbehandelten Patienten (Kohorte A)						
IDV _{Prä}	37	1386,1	4894,4	5,9	186,2	27963,3
IDV _{Post}	36	1820,5	5741,0	8,8	233,7	31178,1
EoS _V	33	1061,6	2382,1	26,2	276,8	13302,6
WP10: Renin (pg/ml)						
Scr.V	75	1094,5	1989,1	25,4	469,2	13302,6
EoS _V	48	285,9	580,0	12,0	120,55	3511,1
EoS _V : Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); IDV _{Prä} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme vor Dosiseinnahme; IDV _{Post} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme nach Dosiseinnahme; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; SD: Standardabweichung; WP: Work Package						

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Renin-Plasmaaktivität – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
WP08: Renin-Plasmaaktivität (ng/ml/h)						
IDV _{Prä}	30	29,7	26,1	3,1	21,0	129,9
IDV _{Post}	30	31,3	23,1	1,3	23,8	78,9
EoS _V	23	43,9	40,4	2,6	26,8	144,1
WP09: Renin-Plasmaaktivität (ng/ml/h)						
IDV _{Prä}	68	40,4	39,1	0,3	29,1	183,9
IDV _{Post}	66	61,2	76,3	0,9	34,6	385,0
EoS _V	65	63,8	58,3	4,1	49,5	279,8
WP09: Renin-Plasmaaktivität (ng/ml/h) in ACEi-naiven Patienten (Kohorte B)						
IDV _{Prä}	32	41,8	45,0	3,4	20,3	183,9
IDV _{Post}	31	66,9	91,4	1,8	29,1	385,0
EoS _V	32	88,8	68,2	4,1	70,3	279,8
WP09: Renin-Plasmaaktivität (ng/ml/h) in ACEi-vorbehandelten Patienten (Kohorte A)						
IDV _{Prä}	36	39,1	33,7	0,3	31,8	123,5
IDV _{Post}	35	56,2	60,8	0,9	40,6	241,3
EoS _V	33	39,5	32,4	4,4	35,3	154,3
WP10: Renin-Plasmaaktivität (ng/ml/h)						
Scr.V	75	60,4	56,6	2,6	49,3	279,8
EoS _V	48	20,6	21,7	1,4	12,35	107,1
EoS _V : Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); IDV _{Prä} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme vor Dosiseinnahme; IDV _{Post} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme nach Dosiseinnahme;						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; SD: Standardabweichung; WP: Work Package						

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Angiotensin-1 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
WP08: Angiotensin-1 (ng/ml)						
IDV _{Prä}	30	29,7	26,1	3,1	21,0	129,9
IDV _{Post}	30	31,3	23,1	1,3	23,8	78,9
EoSV	23	43,9	40,4	2,6	26,8	144,1
WP09: Angiotensin-1 (ng/ml)						
IDV _{Prä}	66	2,4	2,3	0,4	1,8	11,9
IDV _{Post}	66	2,7	2,5	0,5	1,8	11,2
EoSV	65	3,3	3,5	0,8	2,3	23
WP09: Angiotensin-1 (ng/ml) in ACEi-naiven Patienten (Kohorte B)						
IDV _{Prä}	32	2,7	2,6	0,4	2	10,2
IDV _{Post}	31	3,1	3,1	0,5	1,9	11,2
EoSV	32	4,2	4,5	0,8	2,8	23
WP09: Angiotensin-1 (ng/ml) in ACEi-vorbehandelten Patienten (Kohorte A)						
IDV _{Prä}	34	2	1,9	0,5	1,8	11,9
IDV _{Post}	35	2,3	1,7	0,5	1,7	9,1
EoSV	33	2,4	1,7	0,8	1,8	8,8
WP10: Angiotensin-1 (ng/ml)						
Scr.V	72	3,2	3,3	0,6	2,3	23,0
EoSV	42	1,4	0,9	0,5	1,2	5,2
EoSV: Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); IDV _{Prä} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme vor Dosiseinnahme; IDV _{Post} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme nach Dosiseinnahme; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; SD: Standardabweichung; WP: Work Package						

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Marker des RAAS – Aldosteron – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
WP08: Aldosteron (pg/ml)						
IDV _{Prä}	30	330,5	300,5	0,0	270,3	1246,9

Studie Visite	N	MW	SD	Min	Median	Max
IDV _{Post}	29	186,1	221,3	0,0	95,4	921,3
EoS _V	23	183,4	154,6	0,0	139,3	513,4
WP09: Aldosteron (pg/ml)						
IDV _{Prä}	67	636,0	621,6	0,0	495,4	3165,6
IDV _{Post}	67	546,7	738,7	0,0	327,0	5455,2
EoS _V	64	439,8	352,2	0,0	333,4	1702,1
WP09: Aldosteron (pg/ml) in ACEi-naiven Patienten (Kohorte B)						
IDV _{Prä}	32	842,3	722,2	42,1	682,2	3165,6
IDV _{Post}	32	732,4	974,9	0,0	517,4	5455,2
EoS _V	31	552,8	389,0	60,1	470,0	1702,1
WP09: Aldosteron (pg/ml) in ACEi-vorbehandelten Patienten (Kohorte A)						
IDV _{Prä}	35	447,5	445,0	0,0	267,8	2102,5
IDV _{Post}	35	377,0	361,3	0,0	236,7	1539,2
EoS _V	33	333,6	280,0	0,0	233,4	1068,4
WP10: Aldosteron (pg/ml)						
Scr.V	73	363,9	323,7	0,0	268,7	1702,1
EoS _V	48	184,5	165,9	0,0	136,1	839,5
EoS _V : Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); IDV _{Prä} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme vor Dosiseinnahme; IDV _{Post} : Erstdosisvisite (<i>Initial Dose Visit</i>) mit Probeentnahme nach Dosiseinnahme; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; SD: Standardabweichung; WP: Work Package						

In der Studie WP08 zeigte sich eine Erhöhung der Medianwerte für Renin, Renin-Plasmaaktivität und Angiotensin-1 zur Studienendvisite im Vergleich zur Erstdosisvisite, wohingegen die Aldosteron-Konzentration zwischen der Erstdosisvisite und der Studienendvisite sank. Der Anteil der ACEi-naiven Patienten (N = 3) in der WP08 ist jedoch gering und lässt daher keinen Vergleich zwischen vor und nach einer ACEi-Behandlung zu. In der WP09 war der Anteil zwischen den ACEi-naiven Patienten (N = 32) und den ACEi-vorbehandelten Patienten (N = 35) hingegen ausgeglichen. In dieser Studie zeigten sich ebenfalls höhere Medianwerte für Renin, Renin-Plasmaaktivität und Angiotensin-1 zur Studienendvisite im Vergleich zur Erstdosisvisite sowohl bei den ACEi-naiven Patienten als auch in der Gesamtpopulation. Die Aldosteron-Konzentration sank zwischen der Erstdosisvisite und der Studienendvisite bei den ACEi-naiven Patienten und in der Gesamtpopulation. Die beobachteten Veränderungen der Marker des RAAS im Verlauf der Enalapril (Aqumeldi®)-Behandlung stehen im Einklang mit den erwarteten Effekten einer ACE-Inhibierung (für Details zum RAAS siehe Modul 2).

In der WP10 sanken die Werte für Renin, Renin-Plasmaaktivität, Angiotensin-1 und Aldosteron. Allerdings ist bereits bekannt, dass die Konzentration der untersuchten RAAS-Marker insbesondere in den ersten Lebensjahren abnimmt. Die beobachtete Abnahme der

Konzentrationen bei einer 10-monatigen Behandlungsdauer in der untersuchten pädiatrischen Patientenpopulation könnte daher auf eine Reifung des RAAS zurückzuführen sein.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt kardialer Biomarker – NT-proBNP – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	Min	Median	Max
WP08: NT-proBNP (pmol/L)					
Scr.V	32	239	5	32	1777
EoSv	26	125	3	35	1302
WP09: NT-proBNP (pmol/L)					
Scr.V	70	394,58	0,94	171,22	2788,81
EoSv	67	149,21	4,84	73,16	2165,19
WP09: NT-proBNP (pmol/L) in ACEi-naiven Patienten (Kohorte B)					
Scr.V	30	444,25	0,94	273,11	2788,81
EoSv	31	193,98	4,84	77,05	2165,18
WP09: NT-proBNP (pmol/L) in ACEi-vorbehandelten Patienten (Kohorte A)					
Scr.V	38	375,98	5,31	173,35	2063,11
EoSv	35	103,10	8,02	52,51	631,06
WP10: NT-proBNP (pmol/L)					
Scr.V	86	126,5	2,87	55,06	1302,48
EoSv	83	56,02	3,19	22,46	718,15
EoSv: Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; WP: Work Package					

In der Studie WP08 verringerte sich die Konzentration an NT-proBNP zur Studienendvisite im Vergleich zur Screeningvisite. Der Anteil der ACEi-naiven Patienten (N = 3) in der WP08 ist jedoch gering und lässt daher keinen Vergleich zwischen vor und nach einer ACEi-Behandlung zu. In der WP09 war der Anteil zwischen den ACEi-naiven Patienten (N = 31) und den ACEi-vorbehandelten Patienten (N = 35) hingegen ausgeglichen. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls eine Verringerung der NT-proBNP-Konzentration zur Studienendvisite im Vergleich zur Screeningvisite sowohl bei den ACEi-naiven Patienten als auch in der Gesamtpopulation. In der WP10 sank die Konzentration des kardialen Biomarkers NT-proBNP weiter. Die beobachtete Abnahme der Konzentrationen bei einer 10-monatigen Behandlungsdauer in der untersuchten pädiatrischen Patientenpopulation deutet auf einen guten, anhaltenden Behandlungseffekt von Enalapril (Aqumeldi®) hin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Über-

tragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.6 Endpunkt Verkürzungsfraction (*Shortening Fraction*) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts SF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Die Bestimmung der Verkürzungsfraction (<i>Shortening Fraction, SF</i>) mittels Echokardiographie wird explorativ zur Einschätzung von Therapieeffekten eingesetzt. <ul style="list-style-type: none"> SF mittels Echokardiographie zur Screeningvisite und zur Studienendvisite
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	-*	nein	nein	ja	ja	-*
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.						
ITT: Intention to treat; WP: Work Package						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene, einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt SF mittels Echokardiographie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	MW	SD	Min	25 %-Q.	75 %-Q.	Max
WP08: SF (%)							
Scr.V	32	22,3	7,3	7,0	17,0	29,0	34,0
EoSV	28	25,1	7,8	11,0	19,4	31,0	40,0
WP09: SF (%)							
Scr.V	66	38,7	8,6	12,0	35,0	44,0	54,0
EoSV	65	38,5	6,2	15,0	36,0	42,0	51,0
WP10: SF (%)							
Scr.V	85	34,9	8,8	11,0	32,0	41,0	51,0
EoSV	80	37,2	6,9	18,0	34,0	42,0	50,0
EoSV: Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; SD: Standardabweichung; SF: <i>Shortening Fraction</i> ; Q: Quartil; WP: Work Package							

In der Studie WP08 zeigte sich ein leichter, aber signifikanter Anstieg der SF von $22,3 \pm 7,3$ % zur Screeningvisite auf $25,1 \pm 7,8$ % ($p < 0,05$, t -test) zur Studienendvisite, die eine Verbesserung des kardialen Zustands der pädiatrischen Patienten mit DCM widerspiegelt. Bei den pädiatrischen Patienten mit CHD (WP09) zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der SF. In der Verlängerungsstudie WP10 zeigte sich nach einer 10-monatigen Behandlungsdauer ein leichter Anstieg der SF von $34,9 \pm 8,8$ % zur Screeningvisite auf $37,2 \pm 6,9$ % zur Studienendvisite, die auf eine anhaltende Verbesserung des kardialen Zustands unter der Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) bei den pädiatrischen Patienten mit DCM und CHD hindeutet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.7 Endpunkt modifizierter Ross-Score – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts modifizierter Ross-Score – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Der modifizierte Ross-Score beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz bei Kindern, unterteilt in vier verschiedene Altersgruppen, bezüglich verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (siehe Tabelle 4-3). Die Einteilung des Schweregrads und dessen Änderung im Studienverlauf wird als explorativer Sicherheitsparameter herangezogen. <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierter Ross-Score zur Screeningvisite und zur Studienendvisite
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt modifizierter Ross-Score in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	-*	nein	nein	ja	ja	-*
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.						
ITT: Intention to treat; WP: Work Package						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt modifizierter Ross-Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Visite	N	Minimum	25 %-Q.	Median	75 %-Q.	Maximum
WP08: modifizierter Ross-Score						
Scr.V	32	0	0	0	2	4
EoSV	28	0	0	0	2	2
WP09: modifizierter Ross-Score						
Scr.V	70	0	2	3	6,8	9
EoSV	68	0	0	2	3	9
WP10: modifizierter Ross-Score						
Scr.V	86	0	0	1	2	9
EoSV	83	0	0	1	2	5
EoSV: Studienendvisite (<i>End-of-Study Visit</i>); N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Scr.V: Screeningvisite; Q: Quartil; WP: Work Package						

In der Gesamtschau der Studien WP08, WP09 und WP10 zeigten sich keine maßgeblichen Änderungen des modifizierten Ross-Scores von der Screeningvisite zur Studienendvisite. Da die Mehrheit der pädiatrischen Patienten zu Beginn der Studien eine symptomatisch nur leichte Herzinsuffizienz aufwies, konnte von einer maßgeblichen Verbesserung nicht ausgegangen werden. Die Daten zum modifizierten Ross-Score deuten bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®) auf eine tendenziell leichte Verbesserung hin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.8 Endpunkt Akzeptanz und Schmackhaftigkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Akzeptanz und Schmackhaftigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	<p>Die Akzeptanz wird definiert als die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, das Arzneimittel wie vorgesehen anzuwenden und ist im Allgemeinen vom Alter, den Fähigkeiten, der Erkrankung, dem Zustand des Patienten und von den Merkmalen des Arzneimittels, wie Schmackhaftigkeit, Schluckbarkeit und Aussehen abhängig. Bei kleinen Kindern, die aufgrund ihres Alters nicht in der Lage sind verbal ihre Akzeptanz zum Ausdruck zu bringen, wird diese durch die Beobachtung des Verhaltens des Kindes durch geschultes Prüfpersonal näherungsweise evaluiert. Die Untersuchung der Akzeptanz erfolgt nach einer validierten Methodik von Klingmann <i>et al.</i> [30]. Die Akzeptanz des Arzneimittels gilt als gegeben, wenn eines der ersten zwei von fünf Kriterien erreicht wurde (siehe Tabelle 4-4).</p> <p>Die Schmackhaftigkeit ist ein wichtiger Bestandteil der Akzeptanz für die Einnahme eines oralen Arzneimittels. Neben dem eigentlichen Geschmack spielen Geruch, Nachgeschmack, Form und Konsistenz des Arzneimittels bei Kindern eine entscheidende Rolle [31].</p> <p>Bei Säuglingen und Kleinkindern, die sich nicht ausdrücken können, gibt einzig die Veränderung des Gesichtsausdrucks bzw. des Verhaltens einen Hinweis auf die Schmackhaftigkeit. Für die Untersuchung bei Kindern unter 6 Jahren wurden Kriterien für positive, neutrale und negative Gesichtsausdrücke präspezifiziert. Bei Kindern ab 6 Jahren, die sich bereits verbal ausdrücken können, wurden hedonische Gesichtsskalen als Evaluationskriterien bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, bei denen Kriterium 1 oder 2 bei der Akzeptanz festgestellt wurde • Anteil der Patienten mit positiver, neutraler und negativer Reaktion bezogen auf die Schmackhaftigkeit
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akzeptanz und Schmackhaftigkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP09	-*	nein	nein	ja	ja	-*
WP10	-*	nein	nein	ja	ja	-*

* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
ITT: Intention to treat; WP: Work Package

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Akzeptanz und Schmackhaftigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Akzeptanz		Schmackhaftigkeit		
	Kriterium 1	Kriterium 2	Positiv	Neutral	Negativ
WP08: 1 Monat–12 Jahre			WP08: 1 Monat–6 Jahre		
n / N	72 / 85	13 / 85	48 / 72	21 / 72	3 / 72
n in %	84,7 %	15,3 %	66,7 %	29,2 %	4,2 %
WP09: 0 Monate–6 Jahre			WP09: 0 Monate–6 Jahre		
n / N	132 / 190	58 / 190	90 / 190	94 / 190	6 / 190
n in %	69,5 %	30,5 %	47,4 %	49,5 %	3,2 %
WP10: 2 Monate–12 Jahre			WP10: 2 Monate–6 Jahre		
n / N	203 / 256	53 / 256	153 / 236	81 / 236	2 / 236
n in %	79,3 %	20,7 %	64,8 %	34,3 %	0,8 %

Kriterium 1: alles geschluckt; Kriterium 2: teilweise geschluckt/gekaut;
N: Anzahl der durchgeführten Tests, n: Anzahl der jeweiligen Testergebnisse; WP: Work Package

In der Studie WP08 wurde bei den insgesamt 85 Untersuchungen zur Akzeptanz und Schmackhaftigkeit bei 72 (84,7 %) Untersuchungen eine vollständige Schluckfähigkeit festgestellt (Kriterium 1). Bei 13 (15,3 %) Untersuchungen schluckten Kinder die SMT nur teilweise oder kauten (Kriterium 2). Die Kriterien 3–5 der Akzeptanz wurden nicht beobachtet. Da die Akzeptanz des Arzneimittels als gegeben gilt, wenn eines der ersten zwei Kriterien erreicht wird, beträgt die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) SMT bei Patienten zwischen 0 Monaten und 12 Jahren mit DCM 100 %.

In der Gesamtbetrachtung der Schmackhaftigkeit in der Studie WP08 wurde bei 48 (66,7 %) Untersuchungen die Schmackhaftigkeit als "positiv", bei 21 (29,2 %) Untersuchungen als "neutral" und bei 3 (4,2 %) Untersuchungen als "negativ" bewertet. Die 3 Kinder mit negativer Reaktion bei der Erstdosisvisite zeigten diese nicht wiederholt, sondern zeigten bei allen anderen Visiten ein neutrales oder positives Verhalten. Mit 96,9 % positiver oder neutraler Reaktionen ist die Schmackhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) SMT zufriedenstellend.

Sechs Patienten in der AG 3 (≥ 6 Jahre) wurden gebeten, ihre Erfahrungen mit Geschmack, Schluckbarkeit und Größe der Enalapril (Aqumeldi®) SMT darzulegen. Bei der erstmaligen Einnahme wurde der Geschmack unterschiedlich bewertet: 1 \times sehr gut, 2 \times gut, 1 \times nicht sicher und 2 \times schlecht, und die Schluckbarkeit wurde mit 5 \times sehr gut und 1 \times gut bewertet. Die Größe der SMT wurde mit 4 \times sehr gut und 2 \times gut bewertet. Bei der Studienkontrollvisite und der Studienendvisite wurde der Geschmack erneut unterschiedlich bewertet: 5 \times gut, 2 \times nicht sicher und 2 \times schlecht, während die Schluckbarkeit mit 5 \times sehr gut, 3 \times gut und 1 \times nicht sicher bewertet wurde. Die Größe der SMT wurde mit 4 \times sehr gut, 1 \times gut und 3 \times nicht sicher bewertet. Insgesamt erwies sich auch die Schmackhaftigkeit der Enalapril (Aqumeldi®) SMT als sehr zufriedenstellend, wobei die Rückmeldungen der Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren etwas variierten.

In der Studie WP09 wurde bei den insgesamt 190 Untersuchungen zur Akzeptanz und Schmackhaftigkeit bei 132 (69,5 %) Untersuchungen eine vollständige Schluckfähigkeit festgestellt (Kriterium 1). Bei 58 (30,5 %) Untersuchungen schluckten Kinder die SMT nur teilweise oder kauten (Kriterium 2). Die Kriterien 3–5 der Akzeptanz wurden nicht beobachtet. Da die Akzeptanz des Arzneimittels als gegeben gilt, wenn eines der ersten zwei Kriterien erreicht wird, beträgt die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) SMT bei Patienten zwischen 0 Monaten und 6 Jahren mit CHD 100 %.

In der Gesamtbetrachtung der Schmackhaftigkeit in der Studie WP09 wurde bei 90 (47,4 %) Untersuchungen die Schmackhaftigkeit als "positiv", bei 94 (49,5 %) Untersuchungen als "neutral" und bei 6 (3,2 %) Untersuchungen als "negativ" bewertet. Die 6 Kinder mit negativer Reaktion bei der Erstdosisvisite oder bei einer Studienkontrollvisite zeigten diese nicht wiederholt, sondern zeigten bei allen anderen Visiten ein neutrales Verhalten. Mit 96,9 % positiver oder neutraler Reaktionen ist die Schmackhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) SMT zufriedenstellend.

In der Verlängerungsstudie WP10 wurde bei den insgesamt 256 Untersuchungen zur Akzeptanz und Schmackhaftigkeit bei 203 (79,3 %) Untersuchungen eine vollständige Schluckfähigkeit

festgestellt (Kriterium 1). Bei 53 (20,7 %) Untersuchungen schluckten Kinder die SMT nur teilweise oder kauten (Kriterium 2). Die Kriterien 3–5 der Akzeptanz wurden nicht beobachtet. Da die Akzeptanz des Arzneimittels als gegeben gilt, wenn eines der ersten zwei Kriterien erreicht wird, beträgt die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) SMT bei Patienten zwischen 0 Monaten und 12 Jahren mit DCM und CHD 100 %.

In der Gesamtbetrachtung der Schmackhaftigkeit in der Verlängerungsstudie WP10 wurde bei 153 (64,8 %) Untersuchungen die Schmackhaftigkeit als "positiv", bei 81 (34,3 %) Untersuchungen als "neutral" und bei 2 (0,8 %) Untersuchungen als "negativ" bewertet. Mit 99,1 % positiver oder neutraler Reaktionen ist die Schmackhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) SMT auch während einer 10-monatigen Behandlungsdauer zufriedenstellend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.9 Endpunkt Rehospitalisierung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Rehospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	Der Endpunkt Rehospitalisierung ist definiert als erneute Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation. <ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Rehospitalisierungen im Verlauf der Studie
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rehospitalisierung in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	.*	nein	nein	ja	ja	.*
WP09	.*	nein	nein	ja	ja	.*
WP10	.*	nein	nein	ja	ja	.*

* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
ITT: Intention to treat; WP: Work Package

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Rehospitalisierung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	WP08		WP09		WP10	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Rehospitalisierung	32	0 (0,0)	70	0 (0,0)*	86	0 (0,0)

*In der WP09 traten 15 Hospitalisierungen aufgrund einer vorab geplanten Herzoperation ein.
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; WP: Work Package

In den Studien traten keine Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation, auf. In der WP09 traten lediglich 15 Hospitalisierungen aufgrund einer vorab geplanten Herzoperation auf.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer voll-

ständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.1.10 Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
WP08	<p>Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten Ereignisse (UE). Ein UE ist ein schädliches Ereignis, das nach oder während des Einsatzes einer Intervention eintritt, wobei das Ereignis nicht zwingend im kausalen Zusammenhang mit der Intervention stehen muss, und schließt auch anormale Laborbefunde ein.</p> <p>Die Intensität und Schwere des UE wurde kategorisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: bei Unbehagen, aber keiner Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten • Moderat: bei Beschwerden, die ausreichend sind um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinträchtigen • Schwer: bei Unfähigkeit zur Arbeit oder den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen <p>Ausgewertet wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE vom Zeitpunkt der ersten Einnahme bis zum Behandlungsende der Studie als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate jeglicher UE • Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) • Gesamtrate UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Gesamtrate jeglicher UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten im SOC auftreten • UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version (MedDRA Version 12.0)</i>.</p>
WP09	Analog zu WP08
WP10	Analog zu WP08
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WP: Work Package	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit (UE) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
WP08	.*	nein	nein	ja	ja	.*
WP09	.*	nein	nein	ja	ja	.*
WP10	.*	nein	nein	ja	ja	.*
* Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to treat; WP: Work Package						

Bei den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien handelt es sich um offene einarmige Studien. Aufgrund des Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	WP08 n (%)	WP09 n (%)	WP10 n (%)
Anzahl der Patienten	N = 32	N = 70	N = 86
Gesamtrate jeglicher UE	21 (65,6)	52 (74,3)	46 (53,5)
UE nach Schweregrad mild	15 (46,9)	27 (38,6)	31 (36,1)
UE nach Schweregrad moderat	11 (34,4)	18 (25,7)	26 (30,2)
UE nach Schweregrad schwer	1 (3,1)	7 (10,0)	8 (9,3)
SUE ¹	1 (3,1)	5 (7,1)	7 (8,1)
UE, die zum Abbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
¹ SUE standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse; WP: Work Package			

Die Gesamtrate für jegliche UE, UE nach Schweregrad und SUE lagen in den Studien WP08, WP09 und WP10 in vergleichbaren Größenordnungen. Keines der SUE wurde als mit dem

Arzneimittel in Zusammenhang stehend eingestuft. In keiner der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien führte ein UE zum Abbruch der Behandlung.

Die Verlängerungsstudie WP10 bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Enalapril (Aqumeldi®) bei einer Behandlungsdauer von bis zu 10 Monaten und bestätigt somit die Ergebnisse der 8-wöchigen Behandlungsdauer von Enalapril (Aqumeldi®) in den Studien WP08 und WP09.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	WP08	WP09	WP10
SOC			
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (15,6)	6 (8,6)	14 (16,3)
Abdominalschmerz	1 (3,1)	-	1 (1,2)
Schmerzen Oberbauch	-	-	1 (1,2)
Obstipation	1 (3,1)	-	-
Dyspepsie	1 (3,1)	1 (1,4)	-
Aufstoßen	1 (3,1)	-	-
Gastroenteritis	1 (3,1)	-	1 (1,2)
Virale Gastroenteritis	-	-	1 (1,2)
Diarrhoe	-	1 (1,4)	2 (2,3)
Diarrhoe hämorrhagisch	-	-	1 (1,2)
Stuhlverfärbung	-	1 (1,4)	-
Stuhl hart	-	1 (1,4)	-
Hämatochezie	-	1 (1,4)	1 (1,2)
Erbrechen	-	3 (4,3)	3 (3,5)
Schmerzhaftes Schlucken	-	-	1 (1,2)
Schmerzen im Oropharynx	-	-	1 (1,2)
Pharyngitis	-	-	2 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (25,0)	15 (21,4)	17 (19,8)
Asthenie	1 (3,1)	-	-
Weinen	1 (3,1)	-	-
Progression einer Erkrankung	1 (3,1)	-	-
Hyperhidrosis	1 (3,1)	-	1 (1,2)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (3,1)	-	2 (2,3)
Unwohlsein	1 (3,1)	-	-
Fieber	4 (12,5)	14 (20,0)	15 (17,4)
Infektion an der Katheterstelle	-	1 (1,4)	-
Ausfluss	-	-	1 (1,2)

Studie	WP08	WP09	WP10
SOC			
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Beklemmungsgefühl	-	-	1 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (15,6)	4 (5,7)	7 (8,1)
Trockene Haut	1 (3,1)	-	-
Ekzem	1 (3,1)	1 (1,4)	2 (2,3)
Ausschlag	3 (9,4)	1 (1,4)	4 (4,7)
Hautverfärbung	-	1 (1,4)	-
Urtikaria	-	1 (1,4)	1 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,1)	8 (11,4)	2 (2,3)
Anämie	-	5 (7,1 %)	2 (2,3 %)
Neutropenie	-	3 (4,3 %)	-
Lymphadenopathie	1 (3,1)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (9,4)	19 (27,1)	13 (15,1)
Bronchiolitis	-	2 (2,9)	1 (1,2)
Harnwegsinfektion	-	1 (1,4)	-
Konjunktivitis	-	1 (1,4)	-
Ekzem infiziert	-	1 (1,4)	-
Durch Pilze verursachte Hautinfektion, Erythem	-	1 (1,4)	-
Infektion	-	1 (1,4)	-
Klebsiella-Sepsis	-	1 (1,4)	-
Nasopharyngitis	3 (9,4)	2 (2,9)	2 (2,3)
Orale Candidose	-	1 (1,4)	-
Akute Otitis media	-	1 (1,4)	-
Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Virus	-	1 (1,4)	-
Ohreninfektion	-	-	1 (1,2)
Exanthema subitum	-	-	1 (1,2)
Hand-Fuss-Mund-Krankheit	-	-	1 (1,2)
Grippe	-	-	1 (1,2)
Otitis media	-	-	1 (1,2)
Atemwegsinfektion	-	4 (7,7)	1 (1,2)
Rhinitis	-	7 (10,0)	4 (4,7)
Infektion der oberen Atemwege	-	1 (1,4)	7 (8,14)
Tonsillitis	-	1 (1,4)	-
Virusinfektion der Atemwege	-	1 (1,4 %)	-
Windpocken	-	-	2 (2,3)

Studie	WP08	WP09	WP10
SOC			
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	8 (11,4)	3 (3,5)
Hyperkaliämie	-	7 (10,0)	1 (1,2)
Mangelernährung	-	1 (1,4)	-
Appetit vermindert	-	-	2 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,3)	9 (12,9)	9 (10,5 %)
Chylothorax	-	2 (2,9)	-
Husten	1 (3,1)	6 (8,6)	4 (4,7)
Pleuraerguss	-	1 (1,4)	2 (2,3)
Stridor	-	1 (1,4)	-
Erhöhte Viskosität der Sekretion der oberen Atemwege	1 (3,1)	-	1 (1,2)
Bronchiale Obstruktion	-	-	1 (1,2)
Epistaxis	-	-	1 (1,2)
Nasenseptumhämatom	-	-	1 (1,2)
Pharynxerythem	-	-	1 (1,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	-	15 (21,4)	15 (17,4)
Herzoperation	-	15 (21,4)	14 (16,3)
Operativer Eingriff	-	-	1 (1,2)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklassen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse; WP: Work Package			

In den Studien WP08, WP09 und WP10 zeigten sich die Gesamtraten der UE nach SOC und PT in vergleichbaren Größenordnungen. Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Enalapril (Aqumeldi®) sowohl zu Woche 8 als auch nach 12-monatiger Behandlung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In den Studienprotokollen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien ist eine rein deskriptive und explorative Statistik vorgesehen. Die Anzahl der Patienten in den Studien ist gering, Subgruppenanalysen sind daher weder methodisch noch inhaltlich sinnvoll. Wo sinnvoll, wurden neben den Ergebnissen für die gesamte Patientenpopulation auch separate Ergebnisse nach Altersgruppen und nach Vorbehandlung mit ACEi dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
WP08	[41]	[32-34]	[42]
WP09	[43]	[35-37]	[42]
WP10	[44]	[38-40]	-
WP: Work Package			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“ [1].

Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi®) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi®) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird [1-4].

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a SGB V liegen keine vergleichenden Studien vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung zu einem mindestens nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, wurde die bestverfügbare klinische Evidenz im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 sind einarmige, offene, multizentrische, multinationale Studien mit dem Ziel der Evaluation von Pharmakokinetik und -dynamik, Akzeptanz/Schmackhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform und der Sicherheit von Enalapril (Aqumeldi®) bei Kindern mit Herzinsuffizienz aufgrund dilatativer Kardiomyopathie (*Dilated Cardiomyopathy*; DCM) (WP08) oder aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (*Congenital Heart Defect*; CHD) (WP09). Die Studie WP10 ist eine 10-monatige offene Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind diese zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen [1]. Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung besteht darin, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien zu vermeiden. Folglich wurde in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im pädiatrischen Prüfplan (PIP) ein ausreichendes und adäquates Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) festgelegt. Eine randomisierte klinische Studie zum Vergleich von Enalapril (Aqumeldi®) gegenüber der zVT, wie sie für die Ableitung des formalen Zusatznutzens benötigt wird, war nicht Bestandteil des PIP.

Das Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztabletten (SMT) basiert zum einen auf einer teilweisen Bezugnahme auf bestehende Studiendaten für Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und der – sehr begrenzten – bestehenden Datenlage zur Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Kindern und Jugendlichen aus bibliographischen Quellen. Zum anderen bestand das Kernziel des Entwicklungsprogramms in der Generierung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi®), um wirksame und sichere Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche zu bestimmen und die Wirkstoffexposition mit der von Erwachsenen vergleichen zu können.

Da bei Enalapril (Aqumeldi®) die Generierung von PK-/PD-Daten für Kinder – insbesondere als Grundvoraussetzung für eine sichere und wirksame Dosierung – eine zentrale Säule der PUMA-Zulassung darstellt, wurden die entsprechenden Endpunkte als Morbiditätsendpunkte

im Dossier im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Hinzu kommen die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform als entscheidende Kriterien für die Therapieadhärenz in dieser vulnerablen pädiatrischen Population.

Morbidität

Das primäre Ziel, die Generierung von PK-Daten, wurde in den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 erreicht. PK-Daten zu Enalapril und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat wurden bei pädiatrischen Patienten verschiedener Altersgruppen mit DCM und CHD unter der Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) generiert. Somit sind erstmals eine Beschreibung der Dosisexposition und eine Evaluierung der Dosierung bei herzinsuffizienten Kindern möglich. Die in den Studien getestete und als altersgerecht bestimmte Dosierung von 0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht ist bei allen pädiatrischen Altersgruppen anwendbar und führt altersübergreifend zu einer mit den Erwachsenen vergleichbaren Dosisexposition.

In der Gesamtschau der PD-Sicherheitsparameter zur Hämodynamik (Blutdruck und Herzfrequenz) und zur Nierenfunktion (Serumkalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate) bestätigt sich ein stabiler hämodynamischer und renaler Zustand bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Darüber hinaus lassen sich keine Anzeichen für systematische Anomalien im Zusammenhang mit der Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) erkennen. Im Studienverlauf der WP08, WP09 und WP10 ergaben sich keine Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation.

Beim Schweregrad der Herzinsuffizienz, bestimmt anhand des modifizierten Ross-Scores, deutet sich tendenziell eine leichte Verbesserung an bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Da zu Beginn der Studien nur eine symptomatisch leichte Herzinsuffizienz bestand, konnte von einer wesentlichen Verbesserung nicht ausgegangen werden.

Entscheidend für eine adäquate Dosierung und eine gute Therapieadhärenz bei pädiatrischen Patienten sind neben der kindgerechten Darreichungsform mit geringer exakt dosierbarer Wirkstoffkonzentration auch die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit eines Arzneimittels. Die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT bei Kindern zwischen 0 Monaten und 12 Jahren mit DCM und CHD lag bei 100 %. Die Schmackhaftigkeit wurde in > 95 % der Untersuchungen als positiv oder neutral bewertet. Bei den wenigen Untersuchungen, bei denen die Schmackhaftigkeit als negativ gewertet wurde, zeigten fast alle Kinder im weiteren Verlauf der Studie ein neutrales oder positives Verhalten. Die Akzeptanz und Schmackhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT ist somit gegeben.

Sicherheit

Die Gesamtraten für jegliche UE, UE nach Schweregrad und SUE lagen in den Studien WP08, WP09 und WP10 in vergleichbaren Größenordnungen. Keines der SUE wurde als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend eingestuft. In keiner der zulassungsbegründenden

Phase-II/III-Studien führte ein UE zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf. Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Enalapril (Aqumeldi®) sowohl zu Woche 8 als auch nach 12-monatiger Behandlung.

Gesamtschau des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Enalapril (Aqumeldi®)

Der gängige *off-label-use* von Enalapril (nicht Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet basierte vorwiegend auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend waren Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann [11].

Neben dem *off-label-use* und den unklaren Dosierungen stellte das Fehlen kindgerechter Darreichungsformen einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für eine verringerte Wirksamkeit und ein ungünstigeres Sicherheitsprofil dar.

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 in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezeptur-arzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. 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 Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar [11-15].

Mit Enalapril (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 und Jugendliche mit Herzinsuffizienz möglich ist.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung insbesondere aus den oben ausgeführten Gründen zu einem mindestens **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** führen sollte, erfolgte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz für Enalapril (Aqumeldi®).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die vollständige Übertragbarkeit der Studienergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08, WP09 und WP10 auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab Geburt bis < 18 Jahren mit Herzinsuffizienz	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Randomisierte vergleichende klinische Studien sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Im Rahmen der Suche nach RCT für die formale Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril (Aqumeldi®) wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen [1]. Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung besteht darin, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien zu vermeiden. Folglich wurde in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im pädiatrischen Prüfplan (PIP) ein ausreichendes und adäquates Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi®) festgelegt. Eine randomisierte vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP.

Um die vollständige Evidenz von Enalapril (Aqumeldi®) zu präsentieren, wurde die Suche auf weitere nicht-vergleichende klinische Studien ausgeweitet. Dies geschah mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu identifizieren und die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens möglichst umfassend vorzunehmen.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
3. Organon Healthcare GmbH (1995): XANEF®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0061_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-192.
6. AbZ-Pharma GmbH (1995): Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre). [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10019/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_TrG.pdf.
8. ETHYPHARM (2022): Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
9. ETHYPHARM (2022): Noyada 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V gem. Bekanntmachung BAnz AT 11.01.2024 B5 vom 11.01.2024. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/ALBVVG/node.html>.
11. Male C, Neubert A, Grytli H, Gradwohl C, Strommer B, Lagler FB, et al. (2022): Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschrift Kinderheilkunde; 170(3):207-16.

12. Balan S, Hassali MA, Mak VSL (2015): Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 80(6):1269-80.
13. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. (2013): Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*; 13:81.
14. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M (2011): Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*; 67(1):26-32.
15. European Medicines Agency (EMA) (2004): Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf.
16. LENA consortium (2019): Final Report Summary - LENA (Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents) - EU Grant Agreement FP7 - 602295. [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://cordis.europa.eu/docs/results/602/602295/final1-lena-602295-final-report-publishable-summary-v1-0.pdf>.
17. European Medicines Agency (EMA) (1995): Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety (CPMP/ICH/375/95). [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e1-population-exposure-extent-population-exposure-assess-clinical-safety-scientific-guideline>.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
19. Læer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. (2002): Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J*; 143(5):916-22.
20. Ross RD (2012): The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatric Cardiology*; 33(8):1295-300.
21. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S (1987): Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*; 59(8):911-4.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
24. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*; 325(5):293-302.
25. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN (1992): Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 327(10):685-91.
26. The Consensus Trial Study Group (1987): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*; 316(23):1429-35.
27. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. (2014): The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for

- the management of pediatric heart failure: Executive summary. ISHLT Guidelines; 33(9):888-909.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 42(36):3599-726.
 29. European Medicines Agency (EMA) (2006): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.
 30. Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breikreutz J, Moeltner A, Bosse HM (2015): Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*; 167(4):893-6.e2.
 31. European Medicines Agency (EMA) (2013): Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
 32. Ethicare GmbH (2016): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children With Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov. Stand: 12.01.2016 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652728>.
 33. Ethicare GmbH (2015): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children with Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy - EU-CTR. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002335-17.
 34. Ethicare GmbH (2015): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy - Enadcm - WHO-ICTRP. Stand: 24.09.2018 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002335-17-HU>.
 35. Ethicare GmbH (2016): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children With Heart Failure Due to Congenital Heart Disease - ClinicalTrials.gov. Stand: 12.01.2016 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652741>.
 36. Ethicare GmbH (2015): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children with Heart Failure Due to Congenital Heart Disease - EU-CTR. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002396-18.
 37. Ethicare GmbH (2015): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children with Heart Failure Due to Congenital Heart Disease - Enachd - WHO-ICTRP. Stand: 24.09.2018 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002396-18-HU>.
 38. Ethicare GmbH (2016): Follow-up Safety Trial in Children With Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril - ClinicalTrials.gov. Stand: 13.01.2016 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654678>.
 39. Ethicare GmbH (2015): Follow-up Safety Trial in Children with Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril - EU-CTR. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002397-21.

40. Ethicare GmbH (2015): Follow-up Safety Trial in Children with Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril - Enalong - WHO-ICTRP. Stand: 24.09.2018 [Zugriff: 08.02.2024].
URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002397-21-HU>.
41. Ethicare GmbH (2019): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children with Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy (DCM) (CSR) VERTRAULICH
42. Laer S, Cawello W, Burckhardt BB, Ablonczy L, Bajcetic M, Breur J, et al. (2022): Enalapril and Enalaprilat Pharmacokinetics in Children with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy and Congestive Heart Failure after Administration of an Orodispersible Enalapril Minitablet (LENA-Studies). *Pharmaceutics*; 14(6):1163.
43. Ethicare GmbH (2019): Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children with Heart Failure due to Congenital Heart Disease (CHD) (CSR) VERTRAULICH
44. Ethicare GmbH (2019): Follow-up Safety Trial in Children with Dilated Cardiomyopathy (DCM) and Congenital Heart Disease (CHD) Receiving Orodispersible Minitablets (CSR) VERTRAULICH
45. Thabet Y, Walsh J, Breitzkreutz J (2018): Flexible and precise dosing of enalapril maleate for all paediatric age groups utilizing orodispersible minitables. *Int J Pharm*; 541(1-2):136-42.
46. Van Hecken A, Burckhardt BB, Khalil F, de Hoon J, Klingmann I, Herbots M, et al. (2020): Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*; 9(2):203-13.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2024 February 05	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 February 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp enalapril/	29.458
2	enalapril*.mp.	35.149
3	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
4	aqumeldi.mp.	0
5	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	2.621
6	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	527
7	1 or 2 or 3 or 4	35.149
8	5 or 6	3.100
9	7 and 8	37
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.311.357
11	9 and 10	1

Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to February 05, 2024	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	1946 to February 05, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	enalapril*.mp.	9.358
2	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
3	aqumeldi.mp.	0
4	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	1.504
5	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	318
6	1 or 2 or 3	9.358
7	4 or 5	1.785
8	6 and 7	15
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.115.981
10	8 and 9	1

Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2023	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	enalapril*.mp.	3.454
2	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
3	aqumeldi.mp.	0
4	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	549
5	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	90
6	1 or 2 or 3	3.454
7	4 or 5	634
8	6 and 7	2

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2024 February 05	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 February 05	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter, z. B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp enalapril/	29.458
2	enalapril*.mp.	35.149
3	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
4	aqumeldi.mp.	0
5	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	2.621
6	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	527
7	1 or 2 or 3 or 4	35.149
8	5 or 6	3.100
9	7 and 8	37

Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to February 05, 2024	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	1946 to February 05, 2024	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter, z. B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	enalapril*.mp.	9.358
2	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
3	aqumeldi.mp.	0
4	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	1.504
5	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	318
6	1 or 2 or 3	9.358
7	4 or 5	1.785
8	6 and 7	15

Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2023	
Datum der Suche	06.02.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	enalapril*.mp.	3.454
2	(ENA10BA or ENA-10BA or ENA-10-BA or ENA 10BA or ENA 10 BA).mp.	0
3	aqumeldi.mp.	0
4	(ODMT or ODT or orodispersible or oro-dispersible).mp.	549
5	(mini-tablet* or minitablet* or mini tablet*).mp.	90
6	1 or 2 or 3	3.454
7	4 or 5	634
8	6 and 7	2

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril OR aqumeldi) AND (ODMT OR ODT or orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet OR minitablenet OR mini tablet)
Treffer	4
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril* OR aqumeldi*) AND (ODMT OR ODT OR orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet* OR minitablenet* OR mini tablet*)
Treffer	53
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril* OR aqumeldi*) AND (ODMT OR ODT OR orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet* OR minitablenet* OR mini tablet*)
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-86: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril OR aqumeldi) AND (ODMT OR ODT or orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet OR minitablet OR mini tablet)
Treffer	4
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril* OR aqumeldi*) AND (ODMT OR ODT OR orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet* OR minitablet* OR mini tablet*)
Treffer	53
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.02.2024
Suchstrategie	(enalapril* OR aqumeldi*) AND (ODMT OR ODT OR orodispersible OR oro-dispersible OR mini-tablet* OR minitablet* OR mini tablet*)
Treffer	5

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-87 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT02652728	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-01 2015-002335-17 (EudraCT Number) - Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children With Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT02652728). Stand des Eintrags: 12.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652728	A5
2	NCT02252692	Ethicare GmbH (2014): 2014-000956-28 - Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02252692). Stand des Eintrags: 30.09.2014. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252692	A1
3	NCT02654678	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-03 2015-002397-21 (EudraCT Number) - Follow-up Safety Trial in Children With Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril - ClinicalTrials.gov (NCT02654678). Stand des Eintrags: 13.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654678	A5
4	NCT02652741	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-02 2015-002396-18 (EudraCT Number) - Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children With Heart Failure Due to Congenital Heart Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02652741). Stand des Eintrags: 12.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652741	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
EU-CTR			
5	2015-002397-21	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-03 - FOLLOW-UP SAFETY TRIAL IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE THERAPY RECEIVING ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL - EU-CTR (2015-002397-21). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002397-21	A5
6	2015-002396-18	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-02 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN YOUNG CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO CONGENITAL HEART DISEASE - EU-CTR (2015-002396-18). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002396-18	A5
7	2015-002335-17	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-01 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY - EU-CTR (2015-002335-17). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002335-17	A5
8	2009-017029-20	Novartis Pharma Services AG (2010): CSPP100A2365E1 - A multicenter, double-blind, randomized, 52 week extension study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of aliskiren compared to enalapril in pediatric hypertensive patients 6-17 years of age - EU-CTR (2009-017029-20). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017029-20	A1
9	2009-009871-36	Friedrich- Alexander- Universität Erlangen Nürnberg (2009): 140/540 - Effect and Safety of preventive Treatment with ACE-Inhibitor and Beta-Blocker on the onset of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy - EU-CTR (2009-009871-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009871-36	A1
10	2011-002207-15	FONDAZIONE DEL PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA IRCC DI CANDIOLO (2012): Cardiorete - A prospective study with beta-blockers and ACE-inhibitors in patients operable breast cancer experiencing mild cardiac toxicity during treatment with anthracycline and/or trastuzumab - EU-CTR (2011-002207-15). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002207-15	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
11	2008-005006-39	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2009): selene 2008 - Study on the vascular effects of ACE-I + CA-antagonist (Enalapril + Lercanidipine) versus ACE-I + diuretic (Enalapril + hydrochlorothiazide) combinations in hypertensive patients with metabolic syndrome not sufficiently controlled by ACE-I monotherapy - EU-CTR (2008-005006-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005006-39	A1
12	2010-023206-12	AZIENDA OSPEDALIERA VINCENZO MONALDI DI NAPOLI (2011): FARM6HCEM5 - Arterial Hypertension After Successful Aortic Decoarctation: Atenolol vs Enalapril Comparison of Efficacy and Tolerability in Pediatric Age. - EU-CTR (2010-023206-12). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023206-12	A1
13	2015-004632-35	Novartis Pharma GmbH (2016): CLCZ696BDE01 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of LCZ696 compared with enalapril to improve exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). - EU-CTR (2015-004632-35). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004632-35	A2
14	2011-002587-24	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2012): CMD_ALISKIREN - Effects of Aliskiren on microcirculation dysfunction in patients affected by hypertension - EU-CTR (2011-002587-24). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002587-24	A1
15	2012-001020-35	Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital (2012): 94070C - A randomized phase II trial comparing bevacizumab monotherapy with dacarbazine (DTIC) in treatment of malignant melanoma, focusing on angiogenic markers and prevention of hypertension. - EU-CTR (2012-001020-35). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001020-35	A1
16	2016-003986-25	Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA (2017): ADAMPA - Impact of self-measurement of blood pressure and self-adjustment of antihypertensive medication in the control of hypertension and adherence to treatment. A pragmatic, randomized, controlled clinical trial (ADAMPA Study) - EU-CTR (2016-003986-25). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003986-25	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
17	2017-001094-16	South Tees NHS Foundation Trust (2017): PROACT - Preventing cardiac damage in patients treated for breast cancer and lymphoma: a phase 3 Randomised, Open label, blinded endpoint, trial of enalapril to prevent Anthracycline-induced CardioToxicity (PROACT). - EU-CTR (2017-001094-16). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001094-16	A1
18	2008-004104-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CSPP100F2301 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of both aliskiren monotherapy and aliskiren/enalapril combination therapy compared to enalapril monotherapy, on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (NYHA Class II - IV) - EU-CTR (2008-004104-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004104-31	A2
19	2009-009952-18	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2009): P071222 - Intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'atteinte rénale précoce des enfants drépanocytaires: Etude randomisée en double aveugle énalapril versus placebo. - EU-CTR (2009-009952-18). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009952-18	A1
20	2009-015988-13	Recordati S.p.A., (2009): REC15/2375-IT-CL0336 - An international multicentre, randomized, parallel group, double-blind trial to evaluate different dose combinations of lercanidipine and enalapril in comparison with each component administered alone and with placebo in patients with essential hypertension. - EU-CTR (2009-015988-13). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015988-13	A2
21	2019-001440-22	Skåne University Hospital (2019): 831 - Phase 2, multicenter, randomized, open-label, controlled, 2-arm cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of a renin inhibitor, aliskiren, compared to an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril, in children and adults with C3 glomerulopathy - EU-CTR (2019-001440-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001440-22	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
22	2008-007881-45	University Medical Center Groningen (2008): SPP100ANL02T - A double-blind, placebo-controlled, randomized trial investigating the safety and efficacy of Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction - EU-CTR (2008-007881-45). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007881-45	A2
23	2018-000889-11	Department of Medical Sciences, Uppsala Universitet (2020): MINOCA-BAT_4.0 - Randomized Evaluation of Beta Blocker and ACE-Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Treatment in MINOCA patients - MINOCA-BAT - EU-CTR (2018-000889-11). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000889-11	A1
24	2012-000413-36	Imperial College (2012): WHRC_P37644 - ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD - EU-CTR (2012-000413-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	A1
25	2006-005260-88	Novartis Pharma Services AG (2009): CVAL489K2302 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, evaluation of 12 weeks of valsartan compared to enalapril on sitting systolic blood pressure in children 6 to 17 years of age with hypertension - EU-CTR (2006-005260-88). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005260-88	A1
26	2006-006415-74	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2007): 0954-326 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo or Amlodipine-Controlled Study of the Effects of Losartan on Proteinuria in Pediatric Patients With or Without Hypertension - EU-CTR (2006-006415-74). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006415-74	A1
27	2007-000947-88	ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO (2007): 09A502 - Therapeutic Strategies of Prevention of Diabetes and Hypertension in Subjects with Metabolic Syndrome and High-Normal Blood Pressure. - EU-CTR (2007-000947-88). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000947-88	A1
28	2007-000443-99	Universitätsklinikum Ulm (2008): MIGAN - Comparison of the sequential maintenance therapy with Mycophenolat and Prednisolon to standard therapy after completed induction therapy - a multicenter, randomised, phase III intervention study for progressive IgA-Nephritis - EU-CTR (2007-000443-99). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000443-99	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
29	2009-009074-27	PROF. ALFREDO CHETTA (2009): ACE-INIBITORE - Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients. A randomized double-blind placebo-controlled study - EU-CTR (2009-009074-27). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009074-27	A1
30	2010-019524-31	RECORDATI (2010): REC15/2375-IT-CL 0332 - Safety of an ACE-I/CCB fixed combination (Lercanidipine/Enalapril) in elderly hypertensive patients not adequately controlled by CCB monotherapy - EU-CTR (2010-019524-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019524-31	A1
31	2009-015638-31	University Medical Center Groningen (2009): VitD-CHF - An open-label, blinded-endpoint, randomized, prospective trial investigating the effects of vitamin D administration on plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure. - EU-CTR (2009-015638-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015638-31	A2
32	2012-002248-26	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2012): IEOS701/412 - Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicentre randomized trial comparing two therapeutic strategies. - EU-CTR (2012-002248-26). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002248-26	A1
33	2013-001394-25	Universidad de Salamanca (2013): REDLEVEL - Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint, parallel groups, multicentric clinical trial to compare the efficacy of administration of enalapril 20 mg + lercanidipine 10 mg versus enalapril 20 mg + amlodipine 5 mg on proteinuria. - EU-CTR (2013-001394-25). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001394-25	A2
34	2016-003085-32	Novartis Pharma Services AG (2018): CLCZ696B3301 - A multi-center, prospective, randomized, double-blind study to assess the impact of sacubitril/valsartan vs. enalapril on daily physical activity using a wrist worn actigraphy device in adult chronic heart failure patients - EU-CTR (2016-003085-32). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003085-32	A1
35	2005-001568-29	Dept. of Nephrology (2005): ras-blok - Pulsbølgehastighed og pulsbølgemorfologi hos patienter med kronisk nyreinsufficiens: Effekten af blokade af renin-angiotensinsystemet. - EU-CTR (2005-001568-29). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001568-29	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
36	2006-005408-14	Novartis Pharma Services AG (2007): CVAL489K2302-E1 - An extension to study VAL489K2303 to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of valsartan in children 6 to 17 years of age with hypertension, versus enalapril treatment for 14 weeks, or combined with enalapril versus enalapril monotherapy for 66 weeks in chronic kidney disease patients. - EU-CTR (2006-005408-14). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005408-14	A1
37	2013-003404-39	Department of Medical Research, Regional Hospital Holstebro (2013): JBR-2-2013 - The effect of sodium nitrite infusion on renal variables, brachial and central blood pressure during enzyme inhibition by allopurinol, enalapril or acetazolamid in healthy subjects. A randomized, double-blinded, placebo controlled, cross-over study - EU-CTR (2013-003404-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003404-39	A1
38	2015-005351-27	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (2016): 2015CD007B - A randomised controlled pilot trial of the feasibility and safety of therapy withdrawal in asymptomatic patients with a prior diagnosis of dilated cardiomyopathy & recovered cardiac function. - EU-CTR (2015-005351-27). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005351-27	A2
39	2007-006604-38	HOSPITAL CLINIC (2010): OVERCOME - Prevención de la disfunción ventricular con enalapril y carvedilol en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para el tratamiento de hemopatías malignas. - EU-CTR (2007-006604-38). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006604-38	A1
40	2010-022232-37	AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (2011): AOB-ENALERCA - Effects of a combination treatment with lercanidipine + enalapril vs. lercanidipine + hydrochlorothiazide on blood pressure and endothelial function in essential hypertensive patients - EU-CTR (2010-022232-37). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022232-37	A1
41	2011-000414-20	Consortio de Apoyo a la Investigacion Biomedica en Red (CAIBER) (2012): CHANCE-HF - Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antÁ-geno carbohidrato 125 en los pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda: efecto sobre la mortalidad a 1 año. - EU-CTR (2011-000414-20). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000414-20	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
42	2016-003014-28	UMBERTO I - POLICLINICO DI ROMA (2021): FARM12JCXN - MULTICENTER RANDOMIZED STUDY ON THE EFFICACY OF IMMUNOSUPPRESSION IN PATIENTS WITH VIRUS-NEGATIVE INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY - EU-CTR (2016-003014-28). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003014-28	A2
43	2012-002136-90	Rigshospitalet (2012): JH/TJ1_NAT_2012 - Treatment of hypertension at night in type 1 diabetes patients with no 24 hour variation of their bloodpressure. - EU-CTR (2012-002136-90). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002136-90	A1
44	2005-002161-36	Sanofi-Aventis Groupe (2006): PM-C-0024 - Randomized comparison of a two-month regimen of irbesartan versus enalapril on cardiovascular markers in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. - EU-CTR (2005-002161-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002161-36	A1
45	2016-004433-24	Leids Universitair Medisch Centrum (2017): 59498 - ACE inhibition in Fontan patients: its effect on body fluid regulation. - EU-CTR (2016-004433-24). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004433-24	A1
46	2011-004815-22	Research Institute of Biological Psychiatry Sct. Hans (2011): INDICES/WP2/01 - Individualised drug therapy based on pharmacogenomics: focus on carboxylesterase 1 (CES1) - EU-CTR (2011-004815-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004815-22	A2
47	2016-003410-28	Novartis Pharma AG (2017): CLCZ696D2302 - A 24-week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the effect of LCZ696 on NT-proBNP, exercise capacity, symptoms and safety compared to individualized medical management of comorbidities in patients with heart failure and preserved ejection fraction - EU-CTR (2016-003410-28). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003410-28	A2
48	2009-015834-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CLCZ696B2314 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - EU-CTR (2009-015834-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
49	2008-004099-26	Department of nephrology (2009): 6. version, September 2011 - Randomised trial on combined effects of dual blockade of the renin angiotensin system and phosphate binding in diabetic and non-diabetic patients with impaired renal function. - EU-CTR (2008-004099-26). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004099-26	A1
50	2008-002191-98	Servicio de Nefrología-Hospital Universitario Vall d'Hebron (2008): PREVARENAL-08 - "Efecto del ARA-II Olmesartan sobre el metabolismo del potasio en pacientes con insuficiencia renal crónica" - EU-CTR (2008-002191-98). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002191-98	A1
51	2020-006072-32	Heliodor Świącicki Clinical Hospital of the Poznań, University of Medical Sciences (2021): 2019/ABM/01/00078 - Pulmonary REsistance modification under treatment with Sacubitil/valsartaN in paTients with HeartFailure with reduced ejection fraction - EU-CTR (2020-006072-32). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006072-32	A2
52	2017-000394-36	Hannover Medical School (2017): M17-05-LCZ-ARNI - Influences of angiotensin-nepriylisin inhibition with Sacubitril/Valsartan (ENTRESTO®) on centrally generated sympathetic activity in heart failure patients - EU-CTR (2017-000394-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000394-36	A2
53	2018-000220-33	Novartis Pharma GmbH (2018): CLCZ696BDE03 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of sacubitril/valsartan compared with enalapril to improve erectile function in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and erectile dysfunction (ED) - EU-CTR (2018-000220-33). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000220-33	A1
54	2015-000239-34	Medical University of Vienna (2017): - NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease (Pontiac II); a prospective randomized trial - EU-CTR (2015-000239-34). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000239-34	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
55	2015-004207-22	Novartis Pharma Services AG (2016): CLCZ696B2319 - Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction - EU-CTR (2015-004207-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22	A2
56	2015-002340-14	University Medical Center Utrecht (2018): REMAP-CAP - Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)/ Covid-19 - EU-CTR (2015-002340-14). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002340-14	A1
57	2015-002022-39	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2015): WA29748 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis - EU-CTR (2015-002022-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39	A1
WHO ICTRP			
58	2015-002397-21	Ethicare GmbH (2015): 602295 2015-602295-03 - FOLLOW-UP SAFETY TRIAL IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE THERAPY RECEIVING ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL - ENALONG - WHO ICTRP (2015-002397-21). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002397-21-HU	A5
59	2015-002396-18	Ethicare GmbH (2015): 2015-602295-02 602295 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN YOUNG CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO CONGENITAL HEART DISEASE - ENACHD - WHO ICTRP (2015-002396-18). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002396-18-HU	A5
60	2015-002335-17	Ethicare GmbH (2015): 2015-602295-01 602295 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY - ENADCM - WHO ICTRP (2015-002335-17). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002335-17-HU	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
61	NCT02252692	Ethicare GmbH (2014): 2014-000956-28 - Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults - WHO ICTRP (NCT02252692). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252692	A1
62	DRKS00000115	Friedrich- Alexander- Universität Erlangen Nürnberg, Universitätsklinikum, Dekan (2009): U1111-1112-2933 2009-009871-36 4035573 - Effect and Safety of preventive Treatment with ACE-Inhibitor and Beta-Blocker on the onset of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy - DMD Kardio - WHO ICTRP (DRKS00000115). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000115	A1
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT02652728	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-01 2015-002335-17 (EudraCT Number) - Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children With Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT02652728). Stand des Eintrags: 12.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652728	E
2	NCT02252692	Ethicare GmbH (2014): 2014-000956-28 - Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02252692). Stand des Eintrags: 30.09.2014. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252692	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
3	NCT02654678	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-03 2015-002397-21 (EudraCT Number) - Follow-up Safety Trial in Children With Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril - ClinicalTrials.gov (NCT02654678). Stand des Eintrags: 13.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654678	E
4	NCT02652741	Ethicare GmbH (2016): 2015-602295-02 2015-002396-18 (EudraCT Number) - Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children With Heart Failure Due to Congenital Heart Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02652741). Stand des Eintrags: 12.01.2016. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652741	E
EU-CTR			
5	2015-002397-21	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-03 - FOLLOW-UP SAFETY TRIAL IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE THERAPY RECEIVING ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL - EU-CTR (2015-002397-21). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002397-21	E
6	2015-002396-18	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-02 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN YOUNG CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO CONGENITAL HEART DISEASE - EU-CTR (2015-002396-18). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002396-18	E
7	2015-002335-17	Ethicare GmbH (2017): 2015-602295-01 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY - EU-CTR (2015-002335-17). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002335-17	E
8	2009-017029-20	Novartis Pharma Services AG (2010): CSPP100A2365E1 - A multicenter, double-blind, randomized, 52 week extension study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of aliskiren compared to enalapril in pediatric hypertensive patients 6-17 years of age - EU-CTR (2009-017029-20). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017029-20	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
9	2009-009871-36	Friedrich- Alexander- Universität Erlangen Nürnberg (2009): 140/540 - Effect and Safety of preventive Treatment with ACE-Inhibitor and Beta-Blocker on the onset of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy - EU-CTR (2009-009871-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009871-36	A1
10	2011-002207-15	FONDAZIONE DEL PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA IRCC DI CANDIOLO (2012): Cardiorete - A prospective study with beta-blockers and ACE-inhibitors in patients operable breast cancer experiencing mild cardiac toxicity during treatment with anthracycline and/or trastuzumab - EU-CTR (2011-002207-15). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002207-15	A1
11	2008-005006-39	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2009): selene 2008 - Study on the vascular effects of ACE-I + CA-antagonist (Enalapril + Lercanidipine) versus ACE-I + diuretic (Enalapril + hydrochlorothiazide) combinations in hypertensive patients with metabolic syndrome not sufficiently controlled by ACE-I monotherapy - EU-CTR (2008-005006-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005006-39	A1
12	2010-023206-12	AZIENDA OSPEDALIERA VINCENZO MONALDI DI NAPOLI (2011): FARM6HCEM5 - Arterial Hypertension After Successful Aortic Decoarctation: Atenolol vs Enalapril Comparison of Efficacy and Tolerability in Pediatric Age. - EU-CTR (2010-023206-12). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023206-12	A1
13	2015-004632-35	Novartis Pharma GmbH (2016): CLCZ696BDE01 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of LCZ696 compared with enalapril to improve exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). - EU-CTR (2015-004632-35). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004632-35	A2
14	2011-002587-24	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2012): CMD_ALISKIREN - Effects of Aliskiren on microcirculation dysfunction in patients affected by hypertension - EU-CTR (2011-002587-24). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002587-24	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
15	2012-001020-35	Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital (2012): 94070C - A randomized phase II trial comparing bevacizumab monotherapy with dacarbazine (DTIC) in treatment of malignant melanoma, focusing on angiogenic markers and prevention of hypertension. - EU-CTR (2012-001020-35). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001020-35	A1
16	2016-003986-25	Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA (2017): ADAMPA - Impact of self-measurement of blood pressure and self-adjustment of antihypertensive medication in the control of hypertension and adherence to treatment. A pragmatic, randomized, controlled clinical trial (ADAMPA Study) - EU-CTR (2016-003986-25). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003986-25	A1
17	2017-001094-16	South Tees NHS Foundation Trust (2017): PROACT - Preventing cardiac damage in patients treated for breast cancer and lymphoma: a phase 3 Randomised, Open label, blinded endpoint, trial of enalapril to prevent Anthracycline-induced CardioToxicity (PROACT). - EU-CTR (2017-001094-16). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001094-16	A1
18	2008-004104-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CSPP100F2301 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of both aliskiren monotherapy and aliskiren/enalapril combination therapy compared to enalapril monotherapy, on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (NYHA Class II - IV) - EU-CTR (2008-004104-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004104-31	A2
19	2009-009952-18	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2009): P071222 - Intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'atteinte rénale précoce des enfants drépanocytaires: Etude randomisée en double aveugle énalapril versus placebo. - EU-CTR (2009-009952-18). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009952-18	A1
20	2009-015988-13	Recordati S.p.A., (2009): REC15/2375-IT-CL0336 - An international multicentre, randomized, parallel group, double-blind trial to evaluate different dose combinations of lercanidipine and enalapril in comparison with each component administered alone and with placebo in patients with essential hypertension. - EU-CTR (2009-015988-13). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015988-13	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
21	2019-001440-22	Skåne University Hospital (2019): 831 - Phase 2, multicenter, randomized, open-label, controlled, 2-arm cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of a renin inhibitor, aliskiren, compared to an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril, in children and adults with C3 glomerulopathy - EU-CTR (2019-001440-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001440-22	A1
22	2008-007881-45	University Medical Center Groningen (2008): SPP100ANL02T - A double-blind, placebo-controlled, randomized trial investigating the safety and efficacy of Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction - EU-CTR (2008-007881-45). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007881-45	A2
23	2018-000889-11	Department of Medical Sciences, Uppsala Universitet (2020): MINOCA-BAT_4.0 - Randomized Evaluation of Beta Blocker and ACE-Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Treatment in MINOCA patients - MINOCA-BAT - EU-CTR (2018-000889-11). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000889-11	A1
24	2012-000413-36	Imperial College (2012): WHRC_P37644 - ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD - EU-CTR (2012-000413-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	A1
25	2006-005260-88	Novartis Pharma Services AG (2009): CVAL489K2302 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, evaluation of 12 weeks of valsartan compared to enalapril on sitting systolic blood pressure in children 6 to 17 years of age with hypertension - EU-CTR (2006-005260-88). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005260-88	A1
26	2006-006415-74	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2007): 0954-326 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo or Amlodipine-Controlled Study of the Effects of Losartan on Proteinuria in Pediatric Patients With or Without Hypertension - EU-CTR (2006-006415-74). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006415-74	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
27	2007-000947-88	ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO (2007): 09A502 - Therapeutic Strategies of Prevention of Diabetes and Hypertension in Subjects with Metabolic Syndrome and High-Normal Blood Pressure. - EU-CTR (2007-000947-88). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000947-88	A1
28	2007-000443-99	Universitätsklinikum Ulm (2008): MIGAN - Comparison of the sequential maintenance therapy with Mycophenolat and Prednisolon to standard therapy after completed induction therapy - a multicenter, randomised, phase III intervention study for progressive IgA-Nephritis - EU-CTR (2007-000443-99). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000443-99	A1
29	2009-009074-27	PROF. ALFREDO CHETTA (2009): ACE-INIBITORE - Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients. A randomized double-blind placebo-controlled study - EU-CTR (2009-009074-27). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009074-27	A1
30	2010-019524-31	RECORDATI (2010): REC15/2375-IT-CL 0332 - Safety of an ACE-I/CCB fixed combination (Lercanidipine/Enalapril) in elderly hypertensive patients not adequately controlled by CCB monotherapy - EU-CTR (2010-019524-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019524-31	A1
31	2009-015638-31	University Medical Center Groningen (2009): VitD-CHF - An open-label, blinded-endpoint, randomized, prospective trial investigating the effects of vitamin D administration on plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure. - EU-CTR (2009-015638-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015638-31	A2
32	2012-002248-26	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2012): IEOS701/412 - Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicentre randomized trial comparing two therapeutic strategies. - EU-CTR (2012-002248-26). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002248-26	A1
33	2013-001394-25	Universidad de Salamanca (2013): REDLEVEL - Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint, parallell groups, multicentric clinical trial to compare the efficacy of administration of enalapril 20 mg + lercanidipine 10 mg versus enalapril 20 mg + amlodipine 5 mg on proteinuria. - EU-CTR (2013-001394-25). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001394-25	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
34	2016-003085-32	Novartis Pharma Services AG (2018): CLCZ696B3301 - A multi-center, prospective, randomized, double-blind study to assess the impact of sacubitril/valsartan vs. enalapril on daily physical activity using a wrist worn actigraphy device in adult chronic heart failure patients - EU-CTR (2016-003085-32). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003085-32	A1
35	2005-001568-29	Dept. of Nephrology (2005): ras-blok - Pulsbølgehastighed og pulsbølgeomorfologi hos patienter med kronisk nyreinsufficiens: Effekten af blokade af renin-angiotensinsystemet. - EU-CTR (2005-001568-29). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001568-29	A1
36	2006-005408-14	Novartis Pharma Services AG (2007): CVAL489K2302-E1 - An extension to study VAL489K2303 to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of valsartan in children 6 to 17 years of age with hypertension, versus enalapril treatment for 14 weeks, or combined with enalapril versus enalapril monotherapy for 66 weeks in chronic kidney disease patients. - EU-CTR (2006-005408-14). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005408-14	A1
37	2013-003404-39	Department of Medical Research, Regional Hospital Holstebro (2013): JBR-2-2013 - The effect of sodium nitrite infusion on renal variables, brachial and central blood pressure during enzyme inhibition by allopurinol, enalapril or acetazolamid in healthy subjects. A randomized, double-blinded, placebo controlled, cross-over study - EU-CTR (2013-003404-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003404-39	A1
38	2015-005351-27	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (2016): 2015CD007B - A randomised controlled pilot trial of the feasibility and safety of therapy withdrawal in asymptomatic patients with a prior diagnosis of dilated cardiomyopathy & recovered cardiac function. - EU-CTR (2015-005351-27). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005351-27	A2
39	2007-006604-38	HOSPITAL CLINIC (2010): OVERCOME - Prevención de la disfunción ventricular con enalapril y carvedilol en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para el tratamiento de hemopatías malignas. - EU-CTR (2007-006604-38). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006604-38	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
40	2010-022232-37	AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (2011): AOB-ENALERCA - Effects of a combination treatment with lercanidipine + enalapril vs. lercanidipine + hydrochlorothiazide on blood pressure and endothelial function in essential hypertensive patients - EU-CTR (2010-022232-37). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022232-37	A1
41	2011-000414-20	Consortio de Apoyo a la Investigacion Biomedica en Red (CAIBER) (2012): CHANCE-HF - Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antÁ-geno carbohidrato 125 en los pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda: efecto sobre la mortalidad a 1 año. - EU-CTR (2011-000414-20). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000414-20	A2
42	2016-003014-28	UMBERTO I - POLICLINICO DI ROMA (2021): FARM12JCXN - MULTICENTER RANDOMIZED STUDY ON THE EFFICACY OF IMMUNOSUPPRESSION IN PATIENTS WITH VIRUS-NEGATIVE INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY - EU-CTR (2016-003014-28). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003014-28	A2
43	2012-002136-90	Rigshospitalet (2012): JH/TJ1_NAT_2012 - Treatment of hypertension at night in type 1 diabetes patients with no 24 hour variation of their bloodpressure. - EU-CTR (2012-002136-90). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002136-90	A1
44	2005-002161-36	Sanofi-Aventis Groupe (2006): PM-C-0024 - Randomized comparison of a two-month regimen of irbesartan versus enalapril on cardiovascular markers in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. - EU-CTR (2005-002161-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002161-36	A1
45	2016-004433-24	Leids Universitair Medisch Centrum (2017): 59498 - ACE inhibition in Fontan patients: its effect on body fluid regulation. - EU-CTR (2016-004433-24). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004433-24	A1
46	2011-004815-22	Research Institute of Biological Psychiatry Sct. Hans (2011): INDICES/WP2/01 - Individualised drug therapy based on pharmacogenomics: focus on carboxylesterase 1 (CES1) - EU-CTR (2011-004815-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004815-22	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
47	2016-003410-28	Novartis Pharma AG (2017): CLCZ696D2302 - A 24-week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the effect of LCZ696 on NT-proBNP, exercise capacity, symptoms and safety compared to individualized medical management of comorbidities in patients with heart failure and preserved ejection fraction - EU-CTR (2016-003410-28). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003410-28	A2
48	2009-015834-31	Novartis Pharma Services AG (2009): CLCZ696B2314 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - EU-CTR (2009-015834-31). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31	A2
49	2008-004099-26	Department of nephrology (2009): 6. version, September 2011 - Randomised trial on combined effects of dual blockade of the renin angiotensin system and phosphate binding in diabetic and non-diabetic patients with impaired renal function. - EU-CTR (2008-004099-26). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004099-26	A1
50	2008-002191-98	Servicio de Nefrología-Hospital Universitario Vall d'Hebron (2008): PREVARENAL-08 - "Efecto del ARA-II Olmesartan sobre el metabolismo del potasio en pacientes con insuficiencia renal crónica" - EU-CTR (2008-002191-98). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002191-98	A1
51	2020-006072-32	Heliodor Świącicki Clinical Hospital of the Poznań, University of Medical Sciences (2021): 2019/ABM/01/00078 - Pulmonary RESistance modification under treatment with Sacubital/valsartaN in paTients with HeartFailure with reduced ejection fraction - EU-CTR (2020-006072-32). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006072-32	A2
52	2017-000394-36	Hannover Medical School (2017): M17-05-LCZ-ARNI - Influences of angiotensin-nepriylisin inhibition with Sacubitril/Valsartan (ENTRESTO®) on centrally generated sympathetic activity in heart failure patients - EU-CTR (2017-000394-36). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000394-36	A2

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
53	2018-000220-33	Novartis Pharma GmbH (2018): CLCZ696BDE03 - A randomized, double-blind, active-controlled study to assess the effect of sacubitril/valsartan compared with enalapril to improve erectile function in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and erectile dysfunction (ED) - EU-CTR (2018-000220-33). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000220-33	A1
54	2015-000239-34	Medical University of Vienna (2017): - NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease (Pontiac II); a prospective randomized trial - EU-CTR (2015-000239-34). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000239-34	A1
55	2015-004207-22	Novartis Pharma Services AG (2016): CLCZ696B2319 - Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction - EU-CTR (2015-004207-22). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22	A2
56	2015-002340-14	University Medical Center Utrecht (2018): REMAP-CAP - Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)/ Covid-19 - EU-CTR (2015-002340-14). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002340-14	A1
57	2015-002022-39	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2015): WA29748 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis - EU-CTR (2015-002022-39). [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39	A1
WHO ICTRP			
58	2015-002397-21	Ethicare GmbH (2015): 602295 2015-602295-03 - FOLLOW-UP SAFETY TRIAL IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE THERAPY RECEIVING ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL - ENALONG - WHO ICTRP (2015-002397-21). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002397-21-HU	E

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
59	2015-002396-18	Ethicare GmbH (2015): 2015-602295-02 602295 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN YOUNG CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO CONGENITAL HEART DISEASE - ENACHD - WHO ICTRP (2015-002396-18). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002396-18-HU	E
60	2015-002335-17	Ethicare GmbH (2015): 2015-602295-01 602295 - ORODISPERSIBLE MINITABLETS OF ENALAPRIL IN CHILDREN WITH HEART FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY - ENADCM - WHO ICTRP (2015-002335-17). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002335-17-HU	E
61	NCT02252692	Ethicare GmbH (2014): 2014-000956-28 - Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults - WHO ICTRP (NCT02252692). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252692	A1
62	DRKS00000115	Friedrich- Alexander- Universität Erlangen Nürnberg, Universitätsklinikum, Dekan (2009): U1111-1112-2933 2009-009871-36 4035573 - Effect and Safety of preventive Treatment with ACE-Inhibitor and Beta-Blocker on the onset of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy - DMD Kardio - WHO ICTRP (DRKS00000115). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000115	A1
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP08

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2	<p>Hintergrund</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p>Die primäre Zielsetzung der Studie WP08 ist die Generierung pharmakokinetischer (PK) Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat, um die Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM: <i>Dilated Cardiomyopathy</i>) zu beschreiben.</p> <p>Sekundäres Ziel ist die Untersuchung der Sicherheit, insbesondere der renalen und hämodynamischen Sicherheit, der Verkürzungsfraktion (<i>Shortening Fraction</i>) mittels Echokardiographie sowie der Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der SMT.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden / Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II/III-Studie, die in sieben* Studienzentren in fünf Ländern durchgeführt wurde: Niederlande (2), Serbien (2), Ungarn (1), Deutschland (1), Österreich (1).</p> <p>*Im Studienprotokoll wurde mit einem weiteren Zentrum im Vereinigten Königreich geplant, jedoch wurden keine Patienten rekrutiert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit Anzeichen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion, die für eine Behandlung mit ACE-Inhibitoren (ACEi) zusätzlich zur Standardtherapie infrage kommen. Patienten, die bereits mit ACEi behandelt wurden und bei denen die Behandlung weiter indiziert ist, konnten auf eine klinisch vergleichbare Enalapril (Aqumeldi[®])-Dosis wechseln.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter von 1 Monat bis < 12 Jahre. Männliche und weibliche Patienten. Diagnose einer DCM mit einem linksventrikulären (LV) enddiastolischen Durchmesser > P95 und/oder einer LV-Verkürzungsfraktion von < 25 %, resultierend aus verschiedenen zugrundeliegenden kardiologischen Erkrankungen mit Anzeichen einer verminderten systolischen LV-Funktion ohne ACEi-Behandlung; bei Patienten mit ACEi-Behandlung müssen vor Beginn der ACEi-Therapie die genannten Kriterien erfüllt und dokumentiert gewesen sein. ACEi-naive Patienten. ACEi-vorbehandelte Patienten müssen bereit sein, zu Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT zu wechseln. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (ICF) durch die Eltern/gesetzlichen Vertreter und, wenn möglich, die Zustimmung des Patienten nach nationaler Gesetzgebung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende Herzinsuffizienz und/oder Endstadium der Herzinsuffizienz, die einen Therapiebeginn oder eine Fortführung einer ACEi-Therapie ausschließt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Zu niedriger Blutdruck, wie z. B. < P5. • Restriktive und hypertrophe Kardiomyopathie. • Obstruktive Herzklappenerkrankung (Maximaler echokardiografischer Druckgradient > 30 mmHg). • Nicht-korrigierte, schwere, periphere Stenose der großen Arterien, einschließlich schwerer Aortenisthmusstenose. • Schwere renale Beeinträchtigung mit Serumkreatinin von > 2× der oberen Grenze des Normalwerts (<i>upper limit of normal</i>; ULN, je nach Testmethode des Krankenhauses). • Vorgeschichte mit Angioödem. • Hypersensitivität gegenüber ACEi. • Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Duale ACEi-Therapie ○ Renin-Inhibitoren ○ Angiotensin-II-Antagonisten ○ NSAIDs, mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer • Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie mit einem Prüfpräparat, außer es besteht keine Beeinflussung der hiesigen Studie.
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Intervention:</p> <p>Alle Patienten erhielten Enalapril (Aqumeldi®) SMT als Prüfpräparat.</p> <p>Das altersabhängige Dosierungsschema wurde mittels Modellierung und Simulation festgelegt, mit dem Ziel, ähnliche Expositionen wie bei Erwachsenen in den pädiatrischen Altersgruppen zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungsdosis: 20 mg Enalapril für einen 70-jährigen Erwachsenen resultiert in 0,282 mg/kg/Tag Enalapril. <p>Den eingeschlossenen Patienten wurde zunächst die erste Dosis unter einer 8-stündigen Blutdruckkontrolle verabreicht, um einen potenziell starken Blutdruckabfall zu erkennen. Wenn die erste Dosis von den Patienten gut vertragen wurde, behielten sie die Dosis als Gesamtdosis für die nächsten 1–6 Tage bei, oder, wenn die Patienten ≥ 3 Jahre waren, wurde am Abend mit einer zweiten Dosis begonnen, um die volle erste Gesamtdosis am Tag zu erreichen.</p> <p>Die Entscheidung für oder gegen eine weitere Hochtitration erfolgte wöchentlich anhand der Sicherheitsuntersuchung. Entscheidend dabei waren das Ausmaß des Blutdruckabfalls, eine etwaige Verschlechterung der Nierenfunktion, eine etwaige Hyperkaliämie oder eine etwaige Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit dieser Parameter war ebenfalls eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Enalapril (Aqumeldi®)-Behandlung möglich.</p> <p>Patienten mit bereits bestehender ACEi-Therapie wurden auf eine klinisch vergleichbare Enalapril (Aqumeldi®)-Dosis umgestellt und ggf. nach Ermessen des Prüfarztes auf die Erhaltungsdosis hochtitriert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Behandlungsdauer:</p> <p>Die Behandlung dauerte maximal 8 Wochen, mit einer minimalen Behandlungsdauer von 3 Tagen. Patienten, die Enalapril (Aqumeldi®) SMT mindestens 3 Tage einnahmen, wurden gebeten weiterhin an den Untersuchungen teilzunehmen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p>Zielsetzung:</p> <p>Die primäre Zielsetzung der Studie WP08 ist die Generierung pharmakokinetischer (PK) Daten für Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztabletten (SMT) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat, um die Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>; DCM) zu beschreiben.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften 	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Deskriptive PK-Untersuchung der Bioverfügbarkeit von Enalapril (Aqumeldi®) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat bei Kindern (1 Monat bis < 12 Jahren) (AUC [Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve] vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten Probennahme, C_{max} [maximale Konzentration] und t_{max} [Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration]).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive PK-Untersuchung der Bioverfügbarkeit von Enalapril (Aqumeldi®) und seines aktiven Metaboliten Enalaprilat in den verschiedenen Altersgruppen (≥ 1 Monat bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate bis < 6 Jahre, ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre) (AUC vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten Probennahme, C_{max} und t_{max}). • Pharmakodynamische (PD) Nichtsicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Marker des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) als explorative PD-Untersuchung ○ Natriuretische Peptide ○ Echokardiographie (Verkürzungsfraction) ○ PD- und Wirksamkeitsendpunkte zur Unterscheidung von <i>Low</i>- und <i>High-Output</i> ○ Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der neuen Formulierung • PD-Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutdruck und Herzfrequenz ○ Nierenfunktion ○ Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation ○ Tod aufgrund der Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung • Unerwünschte Ereignisse (UE): <p>UE wurden nach der zum Zeitpunkt der Studiedurchführung aktuellen <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version kodiert (MedDRA Version 12.0) und nach Systemorgan-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		klassen (SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) kategorisiert.
	<p>Fallzahl</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	<p>Ein Minimum von 50 Patienten war ursprünglich geplant. Mit der vom Pädiatrieausschuss (PDCA) der EMA genehmigten Modifikation des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde die minimale Anzahl an Studienteilnehmern auf mindestens 25 auswertbare Patienten herabgesetzt und drei Altersgruppen (AG) definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimum von 10 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 12 Monate (erhöht von ursprünglich 8) • Minimum von 8 Patienten im Alter von ≥ 12 Monate bis < 6 Jahre (herabgesetzt von ursprünglich 18) • Minimum von 6 Patienten im Alter von ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre (herabgesetzt von ursprünglich 18 Patienten) <p>Zusätzlich zu den 25 erwarteten Patienten konnten bis zu 5 zusätzliche Patienten für jede der drei Altersgruppen rekrutiert werden, um so eine ausreichende Anzahl an auswertbaren Patienten zu gewährleisten.</p> <p>Schlussendlich wurden insgesamt 32 Patienten rekrutiert, von denen 26 bezüglich des primären Endpunkts ausgewertet wurden.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit Enalapril (Aqumeldi[®]) behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, eine Verblindung lag nicht vor.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffect oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Die PK/PD-Analysen wurden auf Basis der ITT (<i>Intention to treat</i>)- und der PP (<i>Per-Protocol</i>)-Population ausgewertet. Die PP-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, bei denen keine wesentliche Protokollverletzung vorlag.</p> <p>Primärer Endpunkt: Die Bioverfügbarkeit wurde anhand von Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven bestimmt. Mittels modellunabhängiger Datenanalyse wurde aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen AUC, C_{max} und t_{max} berechnet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Rein deskriptive Statistik unter Angabe von: Anzahl der ausgewerteten Patienten (N), Anzahl der Patienten mit Ereignis (n), arithmetischer Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum, 25 %- und 75 %-Quartil. Zusätzlich wurden explorative PK/PD-Analysen zur Hypothesengenerierung mittels Wilcoxon-Tests und <i>t</i>-Tests durchgeführt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
Resultate		
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p>	<p>Siehe Flow-Chart</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening- (max. 3 Wochen), Titrations- (max. 4 Titrationsvisiten) und einer Steady-State-Phase, mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. Alle Patienten wurden ermutigt, an der anschließenden offenen, einarmigen Verlängerungsstudie WP10 mit einer Nachbeobachtung von 10 Monaten teilzunehmen.</p>
13	<p>Rekrutierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	<p>Studienzeitraum: 2016–2018</p> <p>Studienbeginn: 11.01.2016 (Einschluss des ersten Patienten)</p> <p>Studienende: 08.03.2018 (letzte Visite des letzten Patienten)</p>
a: Nach TREND 2004.		

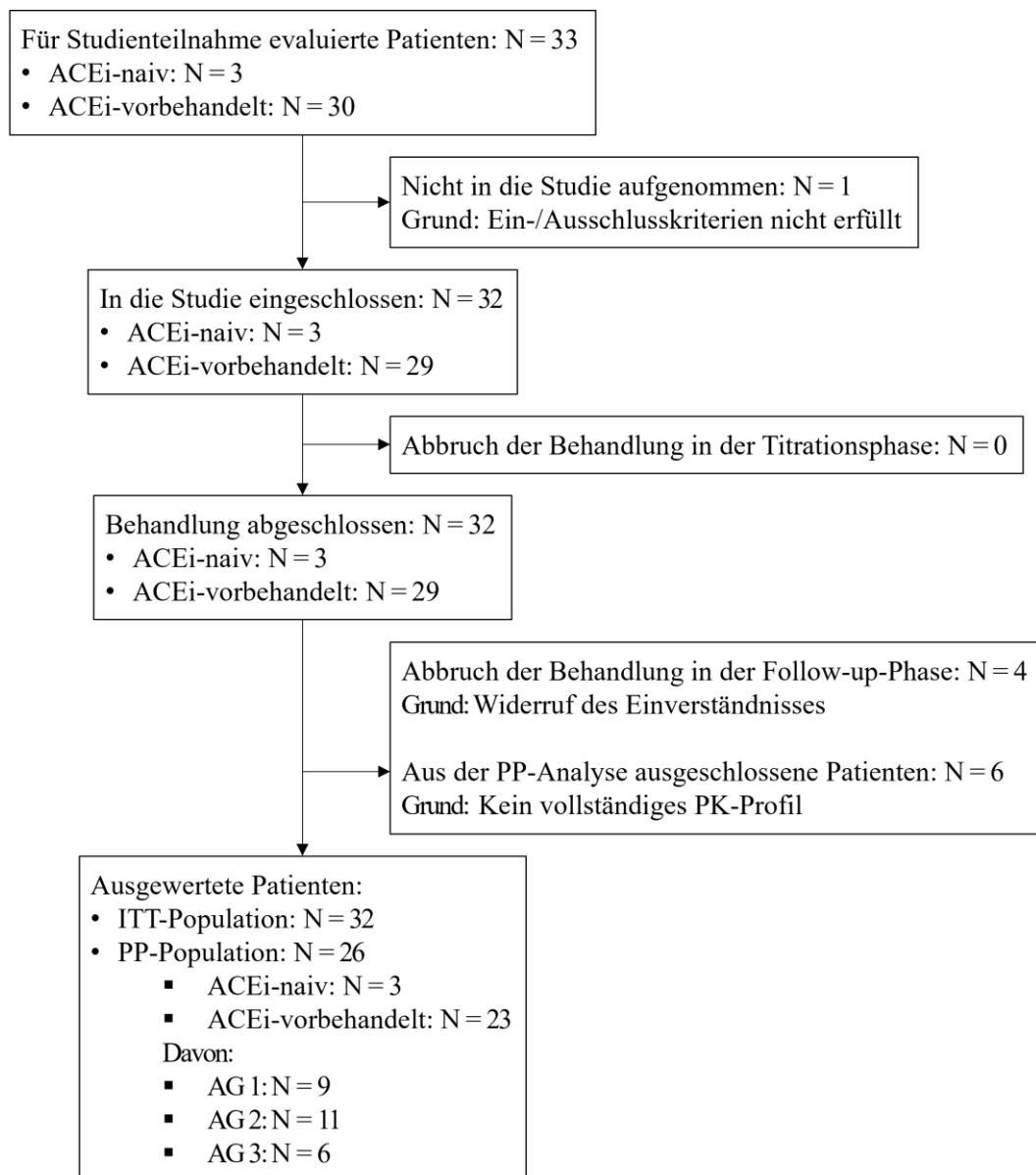


Abbildung 4-9: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP08

(AG: Altersgruppen [AG 1: < 12 Monate; AG 2: \geq 12 Monate – < 6 Jahre; AG 3: \geq 6 Jahre])

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP09

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2	<p>Hintergrund</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p>Die primäre Zielsetzung der Studie WP09 ist die Generierung pharmakokinetischer (PK) Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat, um die Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>; CHD) zu beschreiben.</p> <p>Sekundäres Ziel ist die Untersuchung der Sicherheit, insbesondere der renalen und hämodynamischen Sicherheit, der Verkürzungsfraction (<i>Shortening Fraction</i>) mittels Echokardiographie sowie der Akzeptanz und Schmachhaftigkeit der SMT.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden / Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstausswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II/III-Studie, die in sechs* Studienzentren in vier Ländern durchgeführt wurde: Niederlande (2), Serbien (2), Ungarn (1), Österreich (1).</p> <p>*Im Studienprotokoll wurde mit einem Zentrum im Vereinigten Königreich und mit einem Zentrum in Deutschland geplant, jedoch wurden keine Patienten rekrutiert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit einem Körpergewicht > 2,5 kg und einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, die eine Reduzierung der Nachlast mittels medikamentöser Therapie benötigen. Patienten, die bereits mit ACE-Inhibitoren (ACEi) behandelt wurden und bei denen die Behandlung weiter indiziert ist, konnten auf eine klinisch vergleichbare Enalapril (Aqumeldi[®])-Dosis wechseln.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter von Geburt bis < 6 Jahre. Männliche und weibliche Patienten. Körpergewicht > 2,5 kg. Diagnose einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, die eine Reduzierung der Nachlast mittels medikamentöser Therapie benötigen. Patienten können ACEi-naive sein. ACEi-vorbehandelte Patienten müssen bereit sein, zu Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT zu wechseln. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (ICF) durch die Eltern/gesetzlichen Vertreter und, wenn möglich, die Zustimmung des Patienten nach nationaler Gesetzgebung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neugeborene, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Schwerwiegende Herzinsuffizienz und/oder Endstadium der Herzinsuffizienz, die einen Therapiebeginn oder eine Fortführung einer ACEi-Therapie ausschließt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Zu niedriger Blutdruck, wie z. B. < P5. • Nicht-korrigierte primäre obstruktive Herzklappen-erkrankung, oder signifikante systemische ventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, dilatierte restriktive oder hypertrophe Kardiomyopathie. • Nicht-korrigierte, schwere, periphere Stenose der großen Arterien, einschließlich schwerer Aorten-isthmusstenose. • Schwere renale Beeinträchtigung mit Serumkreatinin von > 2× der oberen Grenze des Normalwerts (<i>upper limit of normal</i>; ULN, je nach Testmethode des Krankenhauses). • Vorgeschichte mit Angioödem. • Hypersensitivität gegenüber ACEi. • Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Duale ACEi-Therapie ○ Renin-Inhibitoren ○ Angiotensin-II-Antagonisten ○ NSAIDs, mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure als Thrombozyten-aggregationshemmer • Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie mit einem Prüfpräparat, außer es besteht keine Beeinflussung der hiesigen Studie.
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Intervention:</p> <p>Alle Patienten erhielten Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT als Prüfpräparat.</p> <p>Das altersabhängige Dosierungsschema wurde mittels Modellierung und Simulation festgelegt, mit dem Ziel, ähnliche Expositionen wie bei Erwachsenen in den pädiatrischen Altersgruppen zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungsdosis: 20 mg Enalapril für einen 70-jährigen Erwachsenen resultiert in 0,282 mg/kg/Tag Enalapril. <p>Den eingeschlossenen Patienten wurde zunächst die erste Dosis unter einer 8-stündigen Blutdruckkontrolle verabreicht, um einen potenziell starken Blutdruckabfall zu erkennen. Wenn die erste Dosis von den Patienten gut vertragen wurde, behielten sie die Dosis als Gesamtdosis für die nächsten 1–6 Tage bei, oder, wenn die Patienten ≥ 3 Jahre waren, wurde am Abend mit einer zweiten Dosis begonnen, um die volle erste Gesamtdosis am Tag zu erreichen.</p> <p>Die Entscheidung für oder gegen eine weitere Hochtitration erfolgte wöchentlich anhand der Sicherheitsuntersuchung. Entscheidend dabei waren das Ausmaß des Blutdruckabfalls, eine etwaige Verschlechterung der Nierenfunktion, eine etwaige Hyperkaliämie oder eine etwaige Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit dieser Parameter war ebenfalls eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Enalapril (Aqumeldi[®])-Behandlung möglich.</p> <p>Patienten mit bereits bestehender ACEi-Therapie wurden auf eine klinisch vergleichbare Enalapril (Aqumeldi[®])-Dosis um-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>gestellt und ggf. nach Ermessen des Prüfarztes auf die Erhaltungsdosis hochtitriert.</p> <p>Behandlungsdauer:</p> <p>Die Behandlung dauerte maximal 8 Wochen, mit einer minimalen Behandlungsdauer von 3 Tagen. Patienten, die Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT mindestens 3 Tage einnahmen, wurden gebeten weiterhin an den Untersuchungen teilzunehmen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p>Zielsetzung:</p> <p>Die primäre Zielsetzung der Studie WP09 ist die Generierung pharmakokinetischer (PK) Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat, um die Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>; CHD) zu beschreiben.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften 	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Deskriptive PK-Untersuchung der Bioverfügbarkeit von Enalapril (Aqumeldi[®]) und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat bei Kindern (Geburt bis < 6 Jahren) (AUC [Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve] vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten Probennahme, C_{max} [maximale Konzentration] und t_{max} [Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration]).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive PK-Untersuchung der Bioverfügbarkeit von Enalapril (Aqumeldi[®]) und seines aktiven Metaboliten Enalaprilat in den verschiedenen Altersgruppen (Geburt bis < 3 Monate, ≥ 3 Monate bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate bis < 6 Jahre) (AUC vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten Probennahme, C_{max} und t_{max}). • Pharmakodynamische (PD) Nichtsicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Marker des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) als explorative PD-Untersuchung ○ Natriuretische Peptide ○ Echokardiographie (Verkürzungsfraction) ○ PD- und Wirksamkeitsendpunkte zur Unterscheidung von <i>Low</i>- und <i>High-Output</i> ○ Akzeptanz und Schmachhaftigkeit der neuen Formulierung • PD-Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutdruck und Herzfrequenz ○ Nierenfunktion ○ Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation ○ Tod aufgrund der Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung • Unerwünschte Ereignisse (UE): UE wurden nach der zum Zeitpunkt der Studiedurchführung aktuellen <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version kodiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		(MedDRA Version 12.0) und nach Systemorgan- klassen (SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) kategorisiert.
	Fallzahl <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	Ein Minimum von 50 Patienten war ursprünglich geplant. Mit der vom Pädiatrieausschuss (PDCO) der EMA genehmigten Modifikation des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde die minimale Anzahl an Studienteilnehmern auf mindestens 60 Patienten erhöht. Ein Minimum von 37 Patienten im Alter von ≥ 0 bis < 12 Monate mussten eingeschlossen werden. Zusätzlich konnten bis zu 15 weitere Patienten in jeder Altersgruppe rekrutiert werden. Schlussendlich wurden insgesamt 70 Patienten rekrutiert, von denen 63 bezüglich des primären Endpunkts ausgewertet wurden.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit Enalapril (Aqumeldi [®]) behandelt.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, eine Verblindung lag nicht vor.
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwen- 	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	<p>deute Analysemethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</p>	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Die PK/PD-Analysen wurden auf Basis der ITT (<i>Intention to treat</i>)- und der PP (<i>Per-Protocol</i>)-Population ausgewertet. Die PP-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, bei denen keine wesentliche Protokollverletzung vorlag.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Die Bioverfügbarkeit wurde anhand von Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven bestimmt. Mittels modellunabhängiger Datenanalyse wurde aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen AUC, C_{max} und t_{max} berechnet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Rein deskriptive Statistik unter Angabe von: Anzahl der ausgewerteten Patienten (N), Anzahl der Patienten mit Ereignis (n), arithmetischer Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum, 25 %- und 75 %-Quartil.</p> <p>Zusätzlich wurden explorative PK/PD-Analysen zur Hypothesengenerierung mittels Wilcoxon-Tests und <i>t</i>-Tests durchgeführt.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
Resultate		
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p>	<p>Siehe Flow-Chart</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening- (max. 3 Wochen), Titrations- (max. 4 Titrationsvisiten) und einer Steady-State-Phase, mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen.</p> <p>Alle Patienten wurden ermutigt, an der anschließenden offenen, einarmigen Verlängerungsstudie WP10 mit einer Nachbeobachtung von 10 Monaten teilzunehmen.</p>
13	<p>Rekrutierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	<p>Studienzeitraum: 2016–2018</p> <p>Studienbeginn: 14.01.2016 (Einschluss des ersten Patienten)</p> <p>Studienende: 18.05.2018 (letzte Visite des letzten Patienten)</p>
a: Nach TREND 2004.		

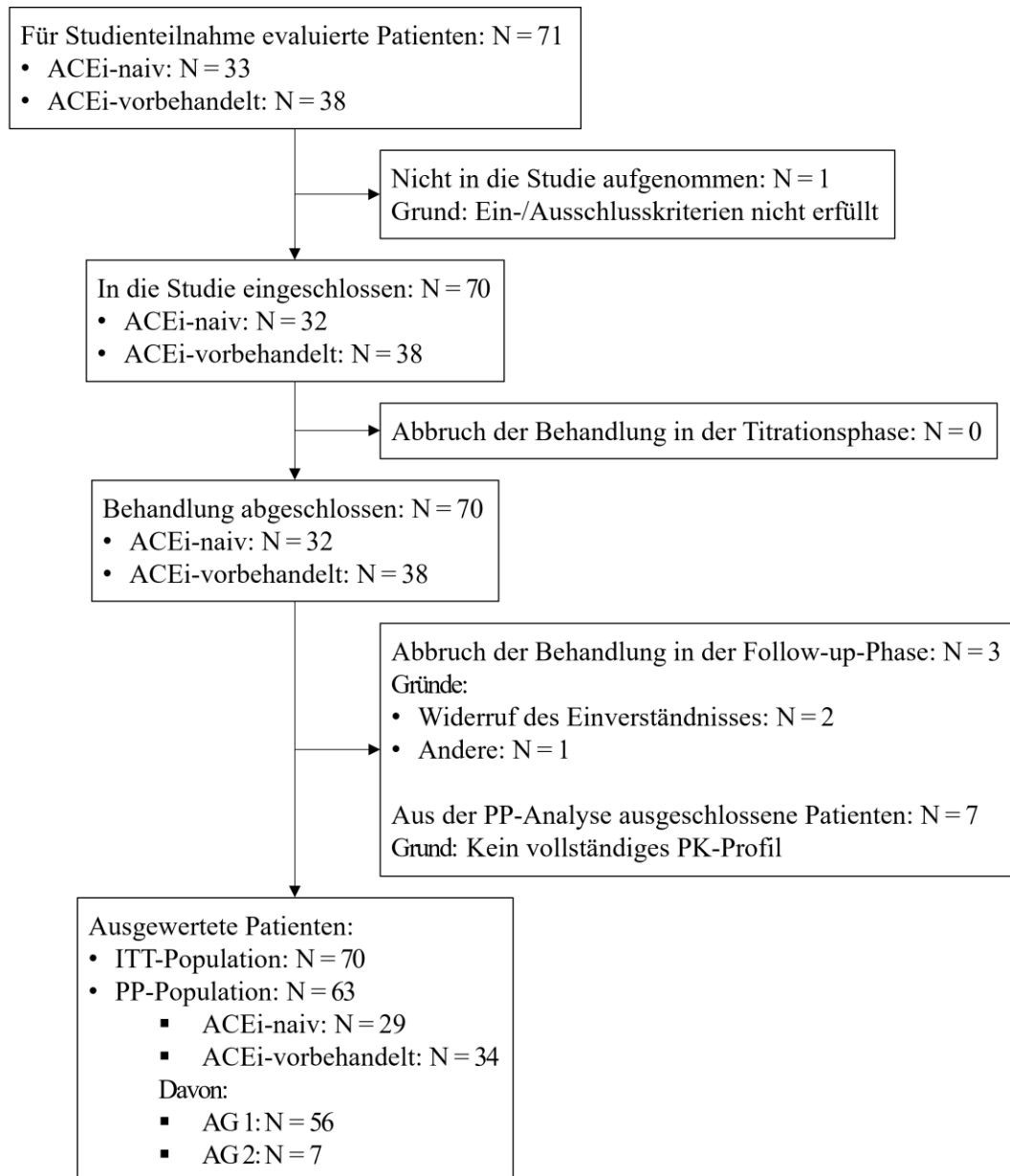


Abbildung 4-10: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP09

(AG: Altersgruppen [AG 1: < 12 Monate; AG 2: ≥ 12 Monate–< 6 Jahre])

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie WP10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2	<p>Hintergrund</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p>Bei der Studie WP10 handelt es sich um eine offene Verlängerungsstudie für Patienten aus der Studie WP08 mit dilatativer Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>; DCM) und für Patienten aus der Studie WP09 mit angeborenem Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>; CHD).</p> <p>Die primäre Zielsetzung der WP10 ist der Nachweis der Langzeitsicherheit von Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT).</p> <p>Sekundäres Ziel ist die Beschreibung der Akzeptanz und Schmachhaftigkeit der SMT und zusätzlich die weitere Generierung von pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT während der Langzeitbehandlung.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden / Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie, die in sieben Studienzentren in fünf Ländern durchgeführt wurde: Niederlande (2), Serbien (2), Ungarn (1), Deutschland (1), Österreich (1).</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten aus den Studien WP08 und WP09, die mit Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT behandelt wurden und weiterhin behandelt werden. Patienten aus den Studien WP08 und WP09, die für mindestens 3 Tage mit Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT behandelt wurden, aber nicht mehr mit Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT behandelt werden. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (ICF) durch die Eltern/gesetzlichen Vertreter und, wenn möglich, die Zustimmung des Patienten nach nationaler Gesetzgebung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten, die an den Studien WP08 und WP09 teilgenommen haben und mit Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT behandelt wurden, erfüllen die Ein- und Ausschlusskriterien des jeweiligen Studienprotokolls. Zusätzliche Ausschlusskriterien wurden daher nicht definiert. Jedoch liegt es im Ermessen des Prüfarztes zu entscheiden, ob, je nach Gesundheitszustand des Patienten, dieser an der Verlängerungsstudie teilnehmen kann.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Intervention:</p> <p>Alle Patienten erhielten Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT als Prüfpräparat.</p> <p>Alle Patienten, die eine stabile Enalapril (Aqumeldi[®])-Behandlung bei Studienende der WP08 und WP09 erhielten, setzten diese fort. Es war jedoch möglich, während der 10-monatigen Studiendauer eine Dosisanpassung nach dem Ermessen des Prüfarztes vorzunehmen.</p> <p>Behandlungsdauer:</p> <p>Die Behandlung in der WP10 dauerte maximal 10 Monate*. Somit ergibt sich insgesamt, mit der 8-wöchigen Behandlung während der WP08/WP09, eine 12-monatige Behandlungsdauer für die Patienten.</p> <p>Patienten, die die Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi[®]) aus jeglichen Gründen abbrachen, wurden gebeten für mindestens einen weiteren Monat an den Sicherheitsuntersuchungen teilzunehmen.</p> <p>*Die Studie musste aufgrund des Endes der öffentlichen Finanzierung im Juni 2018 beendet werden. Für Patienten, die nach dem 30.09.2017 eingeschlossen wurden, ergab sich daher eine kürzere Behandlungsdauer.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p>Zielsetzung:</p> <p>Die primäre Zielsetzung der WP10 ist der Nachweis der Langzeitsicherheit von Enalapril (Aqumeldi[®]) als SMT. Sekundäres Ziel ist die Beschreibung der Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der SMT und zusätzlich die weitere Generierung von PK- und PD-Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]) SMT während der Langzeitbehandlung.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften 	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE): UE wurden nach der zum Zeitpunkt der Studierendurchführung aktuellen <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version kodiert (MedDRA Version 12.0) und nach Systemorganklassen (SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) kategorisiert. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutdruck und Herzfrequenz ○ Nierenfunktion ○ Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation ○ Tod aufgrund der Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakodynamische (PD) Nichtsicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Marker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-systems (RAAS) als explorative PD-Untersuchung ○ Natriuretische Peptide ○ Echokardiographie (Verkürzungsfraction) ○ Akzeptanz und Schmackhaftigkeit der neuen Formulierung
	Fallzahl <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	Ursprünglich wurde mit einer Anzahl von 100 Patienten gerechnet, die später auf 85 herabgesetzt wurde. Schlussendlich wurden insgesamt 86 Patienten eingeschlossen.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit Enalapril (Aqumeldi [®]) behandelt.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, eine Verblindung lag nicht vor.
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit 	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	unterscheidet, ist die verwendete Analysemethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Rein deskriptive Statistik unter Angabe von: Anzahl der ausgewerteten Patienten (N), Anzahl der Patienten mit Ereignis (n), arithmetischer Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum, 25 %- und 75 %-Quartil.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
Resultate		
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p>	<p>Siehe Flow-Chart</p> <p>In der Verlängerungsstudie WP10 erfolgten die Untersuchungen zur Screeningvisite (entspricht der Studienendvisite der WP08 und WP09) und an den Studienkontrollvisiten zum Monat 1, 4, 7 und 10.</p> <p>Alle Patienten wurden ermutigt, auch nach Behandlungsabbruch an den Untersuchungen teilzunehmen.</p>
13	<p>Rekrutierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	<p>Studienzeitraum: 2016–2018</p> <p>Studienbeginn: 09.03.2016 (Einschluss des ersten Patienten)</p> <p>Studienende*: 17.07.2018 (letzte Visite des letzten Patienten)</p> <p>*Die Studie musste aufgrund des Endes der öffentlichen Finanzierung im Juni 2018 beendet werden. Für Patienten, die nach dem 30.09.2017 eingeschlossen wurden, ergab sich daher eine kürzere Behandlungsdauer.</p>
a: Nach TREND 2004.		

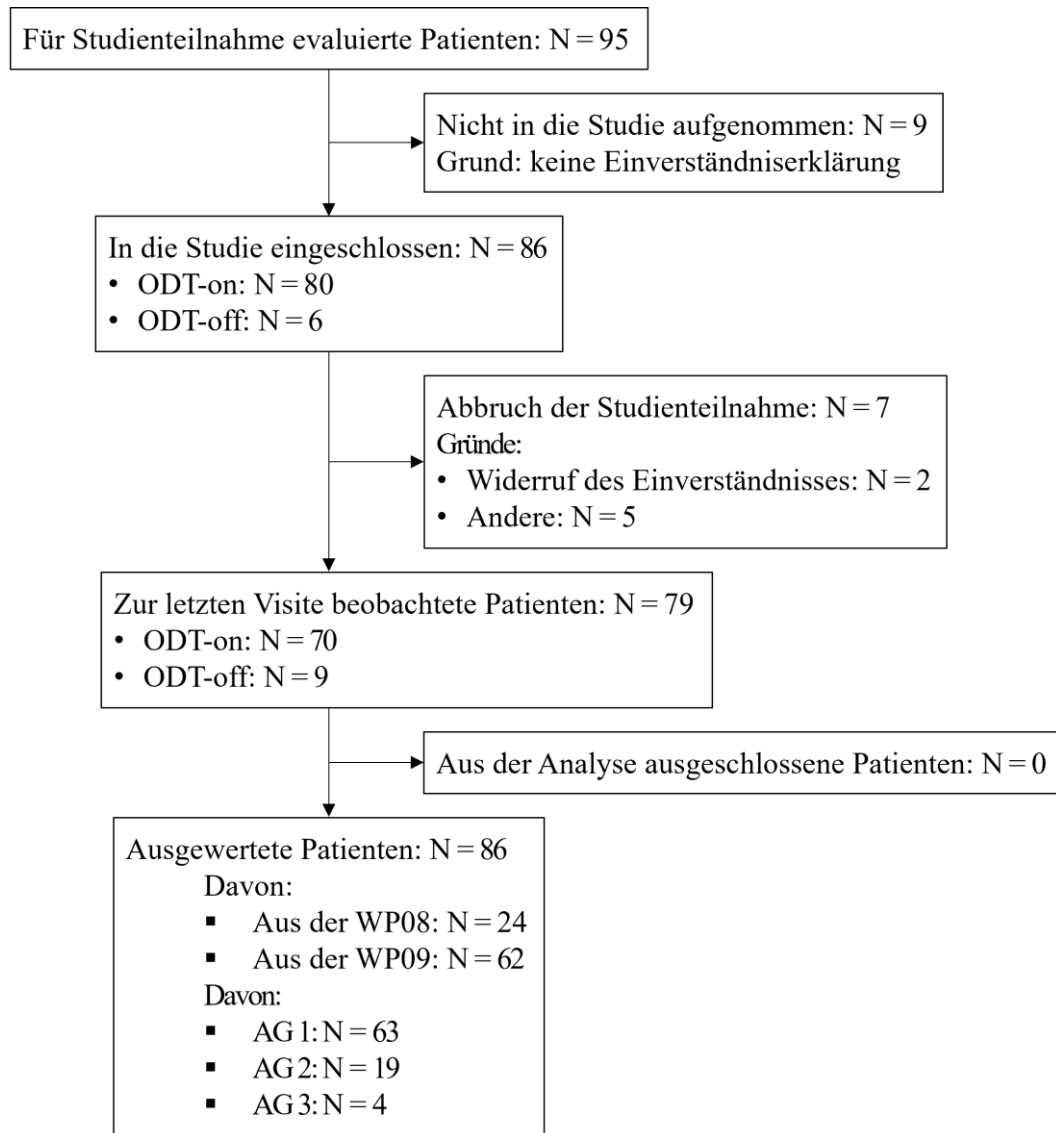


Abbildung 4-11: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie WP10

(AG: Altersgruppen [AG 1: < 12 Monate; AG 2: ≥ 12 Monate < 6 Jahre; AG 3: ≥ 6 Jahre])

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP08

Studie: WP08**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children with Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy (DCM)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Bioverfügbarkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hämodynamische Sicherheitsparameter (Blutdruck und Herzfrequenz)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Pharmakodynamische Sicherheitsparameter der Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verkürzungsfraction (Shortening Fraction)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Modifizierter Ross-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Akzeptanz und Schmackhaftigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rehospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP08 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP09

Studie: WP09

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children with Heart Failure due to Congenital Heart Disease (CHD)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Bioverfügbarkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hämodynamische Sicherheitsparameter (Blutdruck und Herzfrequenz)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Pharmakodynamische Sicherheitsparameter der Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verkürzungsfraction (Shortening Fraction)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Modifizierter Ross-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Akzeptanz und Schmackhaftigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rehospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP09 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie WP10

Studie: WP10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Follow-up Safety Trial in Children with Dilated Cardiomyopathy (DCM) and Congenital Heart Disease (CHD) Receiving Orodispersible Minitablets	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hämodynamische Sicherheitsparameter (Blutdruck und Herzfrequenz)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Pharmakodynamische Sicherheitsparameter der Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Marker des RAAS und kardialer Biomarker NT-proBNP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verkürzungsfraction (Shortening Fraction)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Modifizierter Ross-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Akzeptanz und Schmackhaftigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rehospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der WP10 handelt es sich um eine offene einarmige Phase-II/III-Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
