

Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-25

Version: 1.0

Stand: 28.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1794

DOI: 10.60584/A24-25

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.03.2024

Interne Projektnummer

A24-25

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-25>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-25>.

Schlagwörter

Enalapril, Herzinsuffizienz, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Enalapril, Heart Failure, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Katharina Frangen
- Charlotte Guddat
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enalapril gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 3.1 Direkter Vergleich	I.11
I 3.2 Vorgelegte Evidenz des pU	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.16
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enalapril.....	I.5
Tabelle 3: Enalapril – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enalapril.....	I.8
Tabelle 5: Enalapril – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konvertierungsenzym
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVFS	linksventrikuläre Verkürzungsfraktion
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enalapril gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enalapril

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b, c}
2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b, c}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCTs für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.
c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet, wobei er sich auf eine veraltete Festlegung des G-BA bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PANORAMA-HF zum direkten Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion identifiziert. Der pU identifiziert die RCT PANORAMA-HF ebenfalls, schließt diese jedoch aufgrund des Ausschlusskriteriums A2 (Intervention) aus. Gemäß den Angaben in Modul 4 A schließt der pU anhand des Ausschlusskriteriums A2 nur RCTs mit einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag ein.

Der Ausschluss dieser Studie ist für Fragestellung 1 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht sachgerecht. Es ergeben sich zwar Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF und der Zulassung, die jedoch einen Studienausschluss für Fragestellung 1 nicht rechtfertigen.

Für Fragestellung 2 wurde keine RCT identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Enalapril durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 dieser beiden Studien und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der 1-armigen Studien WP08, WP09 und WP10 ermöglichen keinen Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit sind die Studien WP08, WP09 und WP10 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Enalapril zu bewerten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enalapril.

Tabelle 3: Enalapril – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCTs für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.
 c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enalapril

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b, c}
2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b, c}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCTs für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.
 c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechselerkrankungen) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet, wobei er sich auf eine veraltete Festlegung des G-BA bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vorlegt (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der bei der Studiendauer keine Einschränkungen macht. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (siehe Kapitel I 3).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enalapril (Stand zum 06.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Enalapril (letzte Suche am 06.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enalapril (letzte Suche am 06.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enalapril (letzte Suche am 06.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- bibliografische Recherche zu Enalapril (letzte Suche am 27.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Enalapril (letzte Suche am 20.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Informationsbeschaffung des pU für den direkten Vergleich und die weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat in allen bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach der Darreichungsform „Schmelztablette/Minitablette“ gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden. Darreichungsformen werden jedoch in Titel, Abstract oder den Schlagwörtern zumeist nur unvollständig bzw. gar nicht abgebildet (siehe zum allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie das Cochrane Handbuch [2]).

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 2 übereinstimmend mit dem pU keine RCT identifiziert.

Für Fragestellung 1 wurde die RCT PANORAMA-HF [3] zum direkten Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion identifiziert. Der pU identifiziert die RCT PANORAMA-HF ebenfalls, schließt diese jedoch aufgrund des Ausschlusskriteriums A2 (Intervention) aus. Gemäß den Angaben in Modul 4 A schließt der pU anhand des Ausschlusskriteriums A2 nur RCTs mit einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag ein.

Der Ausschluss dieser Studie ist für Fragestellung 1 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht sachgerecht. So ist die in der Studie untersuchte Indikation einer symptomatischen,

chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion Teil der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Indikation. Eine Beschreibung dieser Studie inklusive der Darstellung der Ergebnisse für die Altersgruppe der Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen liegt bereits in der Nutzenbewertung A23-56 [4] von Sacubitril/Valsartan vor. Für die Dossierungsschemata von Enalapril und Sacubitril/Valsartan in der Studie PANORAMA-HF ergeben sich zwar Abweichungen zur zulassungskonformen Anwendung, die jedoch einen Studienausschluss für Fragestellung 1 nicht rechtfertigen. Dies wird in Abschnitt I 3.1 begründet.

Weitere Untersuchungen

Da der pU selbst keine RCT zum direkten Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Enalapril durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armigen Studien WP08, WP09 [5] und die Extensionsstudie WP10 [6] dieser beiden Studien und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die Vergleichsseite führt der pU keine Informationsbeschaffung durch. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Enalapril im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird in Abschnitt I 3.2 begründet.

I 3.1 Direkter Vergleich

Studie PANORAMA-HF

Bei der Studie PANORAMA-HF handelt es sich um eine 2-teilige Studie. Diese umfasst in Teil 1 eine offene Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Phase zur Dosisfindung für Sacubitril/Valsartan (N = 26) und in Teil 2 eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase zur Bewertung von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (Sacubitril/Valsartan: N = 187; Enalapril: N = 190). Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf Teil 2 der Studie PANORAMA-HF.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer chronischen Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion. Von den 377 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 366 Patientinnen und Patienten für die Altersgruppe ≥ 1 Jahr ausgewertet. Dabei musste eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 45 % oder eine linksventrikuläre Verkürzungsfraktion (LVFS) $\leq 22,5$ % vorliegen. Hinsichtlich der Krankheitsschwere mussten die Patientinnen und Patienten altersabhängig eine New-York-Heart-Association(NYHA)- oder Ross-Klasse ≥ 2 aufweisen. Für Kinder ≥ 6 Jahre war ein Studieneintritt auch dann möglich, wenn diese zum Zeitpunkt des Screenings eine

NYHA-Klasse I aufwiesen, jedoch zu einem früheren Zeitpunkt eine Einstufung in die Klasse II oder höher vorlag.

Entsprechend ihrer Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten über 52 Wochen entweder 2-mal täglich Sacubitril/Valsartan oder 2-mal täglich Enalapril, jeweils zusätzlich zu Placebo. Trotz Unsicherheiten ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan weitgehend zulassungskonform erfolgte [7] (für Details siehe Nutzenbewertung A23-56 [4]). Die Dosierung von Enalapril ist weiter unten detailliert beschrieben.

Zusätzlich zur Studienmedikation sollten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beider Studienarme ihre Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten fortführen, wobei Angiotensin-Konvertierendes Enzym(ACE)-Inhibitoren, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) und Renin-Inhibitoren jedoch während der gesamten Behandlungsdauer nicht erlaubt waren.

Der primäre, kombinierte Endpunkt der Studie war ein Global-Rank-Endpunkt, der den Endpunkt Gesamtmortalität sowie verschiedenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Zudem wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Weitere Details zum Aufbau der Studie PANORAMA-HF finden sich in der Nutzenbewertung A23-56 [4] und dem Addendum A23-103 [8].

Dosierung von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF

Enalapril als Schmelztablette war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung der Studie PANORAMA-HF für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz nicht zugelassen. Für die Behandlung mit Enalapril standen in der Studie PANORAMA-HF 1 pädiatrische Darreichungsform (Flüssigkeit) und 1 adulte Darreichungsform (Tablette) zur Verfügung, welche 2-mal täglich oral eingenommen wurden. Die Dosierung der pädiatrischen Darreichungsform erfolgte in Abhängigkeit des Alters, des Gewichts und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Für die Altersgruppe ≥ 1 Jahr sollte – bei Anwendung der flüssigen Darreichungsform – von einer Anfangsdosis von 0,1 oder 0,2 mg/kg schrittweise auf eine Zieldosis von 0,4 mg/kg pro Tag bzw. – bei Anwendung als Tablette – von 5 bis 10 mg pro Tag schrittweise auf 20 mg pro Tag erhöht werden. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie PANORAMA-HF wird nicht klar, nach welchen Kriterien die Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 1 Jahr eine pädiatrische oder adulte Darreichungsform erhielten.

Es ergeben sich nachfolgende Abweichungen bei der Gabe von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF gegenüber der Zulassung [9]:

- Die Fachinformation von Enalapril als Schmelztablette empfiehlt als 1-malige Anfangsdosis 0,01 bis 0,04 mg/kg. In der Studie PANORAMA-HF wurde die Behandlung mit einer deutlich höheren Dosierung begonnen (flüssige Darreichungsform: 0,1 oder 0,2 mg/kg pro Tag; Tablette: 5 oder 10 mg pro Tag).
- 1 bis 2 Stunden nach der 1-maligen Anfangsdosis soll laut Fachinformation der Blutdruck in regelmäßigen Abständen überprüft werden. In der Studie PANORAMA-HF war eine engmaschige Überprüfung nach der Anfangsdosis allerdings nur für Kinder < 1 Jahr geplant. Für Kinder und Jugendliche ≥ 1 Jahr war eine solche initiale Überwachung nicht vorgesehen. In den ersten 8 Wochen nach der Randomisierung fanden jedoch für alle Altersgruppen in ca. 2-wöchigem Abstand Visiten statt (später alle 4 bzw. 12 Wochen). Hierbei wurde unter anderem der Blutdruck, der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft.
- Die Fachinformation von Enalapril als Schmelztablette empfiehlt als Erhaltungsdosis 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag. Die Erhaltungsdosis für die flüssige Darreichungsform lag in der Studie PANORAMA-HF mit 0,4 mg/kg pro Tag leicht darüber. Bei Gabe der Tablette erfolgte keine gewichtsadaptierte Dosierung, sondern die Erhaltungsdosis lag bei 20 mg pro Tag. Die maximale Tagesdosis ist jedoch zwischen der Zulassung von Enalapril als Schmelztablette und den beiden Darreichungsformen in der Studie PANORAMA-HF gleich (20 mg). Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie PANORAMA-HF, geht nicht hervor wie viele Patientinnen und Patienten die flüssige Darreichungsform oder die Tabletten bekommen haben. Somit ist unklar mit welcher genauen Dosis Enalapril verabreicht wurde.
- Die Fachinformation von Enalapril als Schmelztablette enthält Kriterien für Dosiserhöhungen/-reduktionen, jedoch keine Angaben zum zeitlichen Abstand für die Prüfung dieser Kriterien und zur Höhe der Dosissschritte. In der Studie PANORAMA-HF verläuft die Entscheidung über eine Dosiserhöhung/-reduktion hingegen nach einem festen zeitlichen Schema mit definierten Dosissschritten. In den ersten 8 Wochen wurde alle 2 Wochen geprüft, ob die Kriterien erfüllt waren und ggf. die Dosis erhöht bzw. reduziert. Es waren insgesamt 2 bzw. 3 Dosiserhöhungsschritte bis zur Erhaltungsdosis vorgesehen.

Studie PANORAMA-HF für die Nutzenbewertung geeignet

Trotz der beschriebenen Abweichungen wird das Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen. Die Studie PANORAMA-HF ist auf Basis der verfügbaren Informationen für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung – Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz – geeignet.

I 3.2 Vorgelegte Evidenz des pU

Der pU legt in Modul 4 B 3 1-armige Studien vor und leitet auf dieser Grundlage einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Studien WP08 und WP09

Bei den Studien WP08 und WP09 handelt es sich um 2 1-armige Studien zur Evaluation der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik sowie der Akzeptanz und des Sicherheitsprofils von Enalapril als Schmelztablette. In die Studie WP08 wurden Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit dilatativer Kardiomyopathie und in die Studie WP09 wurden Kinder ab der Geburt bis < 6 Jahre mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen. In die Studie WP08 wurden 32 Patientinnen und Patienten und in der Studie WP09 wurden 70 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Von diesen wurden insgesamt 86 Patientinnen und Patienten in der Studie WP10 weiterbehandelt (24 aus WP08 und 62 aus WP09).

In beiden Studien wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit einem ACE-Hemmer begonnen haben (ACE-Hemmer-vorbehandelt) oder die erstmalig mit einem ACE-Hemmer behandelt werden (ACE-Hemmer-naiv).

Behandlung mit Enalapril

Die ACE-Hemmer-naiven Kinder erhielten in beiden Studien zunächst eine alters- und gewichtsadaptierte Anfangsdosis von Enalapril als Schmelztablette, wobei der Blutdruck 8 Stunden lang überwacht wurde. Wurde diese Anfangsdosis gut vertragen, bildete diese auch die erste Dosis der Titration für die nächsten 1 bis 6 Tage oder, wenn das Kind 3 Jahre oder älter war, wurde am Abend mit einer zweiten Verabreichung dieser Dosis begonnen. Es folgten schrittweise 3 bis 4 Dosiserhöhungen auf Zieldosierungen, die alters- und gewichtsabhängig zwischen 1 bis 8 mg Enalapril pro Tag lagen. Über die Dosiserhöhungen wurde auf Grundlage von Untersuchungen zu Parametern wie Blutdruck, Nierenfunktion, Hyperkaliämie und eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde über eine Dosiserhöhung entschieden. Diese sollte wöchentlich erfolgen. In Abhängigkeit dieser Parameter war auch eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch möglich.

ACE-Hemmer-vorbehandelte Kinder (Kohorte A in beiden Studien), wurden auf eine klinisch vergleichbare Enalapril-Dosis umgestellt und ggf. im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers auf die Erhaltungsdosis von Enalapril schrittweise hochdosiert.

Insgesamt sollten alle Kinder maximal 8 Wochen mit Enalapril behandelt werden.

Begleitbehandlung

Medikamentöse Therapien für chronische Herzinsuffizienz waren in den Studien WP08 und WP09 erlaubt. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen wurden in den beiden Studien u. a. Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten verabreicht.

Extensionsstudie WP10

Die Patientinnen und Patienten der Studien WP08 und WP09, die mindestens 3 Tage mit Enalapril behandelt wurden, konnten ihre Behandlung in der Studie WP10 über 10 Monate fortsetzen. Hierbei behielten die Patientinnen und Patienten ihre letzte Dosis aus den Studien WP08 oder WP09 bei. Dosisanpassungen waren nach ärztlichem Ermessen möglich.

Wie auch in den Studien WP08 und WP09 wurden in der Studie WP10 Endpunkte zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, Akzeptanz und des Sicherheitsprofils erhoben.

Studien WP08, WP09 und WP10 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der pU legt Auswertungen für die Studien WP08, WP09 und WP10 vor. Die Studien sind 1-armig und ermöglichen damit keinen Vergleich von Enalapril mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit sind die Studien WP08, WP09 und WP10 abweichend von der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Enalapril zu bewerten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz legt der pU keine geeigneten Daten vor. Dies gilt sowohl für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren (Fragestellung 1) als auch für Kinder im Alter von < 1 Jahre (Fragestellung 2). Im Rahmen der Vollständigkeitsüberprüfung des Studienpools des pU wurde für Fragestellung 1 die RCT PANORAMA-HF identifiziert. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Enalapril – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCTs für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.
- c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Spijker R, Dinnes J, Glanville J, Eisinga A. Searching for and selecting studies; Chapter 6. In: Deeks JJ BP, Leeflang MM, Takwoingi Y (Ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy; Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane; 2023.
3. Shaddy R, Burch M, Kantor PF et al. Baseline Characteristics of Pediatric Patients With Heart Failure Due to Systemic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16(3): e009816.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009816>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://doi.org/10.60584/A23-56_V1.1.
5. Læer S, Cawello W, Burckhardt BB et al. 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* 2022; 14(6): 1163. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061163>.
6. Ethicare. Follow-up Safety Trial in Children With Chronic Heart Failure Therapy Receiving Orodispersible Minitablets of Enalapril [online]. 2016 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654678>.
7. Novartis. Entresto Granulat zur Entnahme aus Kapseln [online]. 2023 [Zugriff: 11.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Addendum zum Projekt A23-56 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 11.12.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-103>.
9. Proveca Pharma. AQUEMELDI 0,25 mg Schmelztabletten. 2023.

I Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Query
0	Clipboard ^a
1	enalapril heart failure
2	infan* OR newborn* OR new-born OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*
3	#1 AND #2
4	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
5	#3 AND #4
6	35745735[PMID]
7	Similar articles for PMID: 35745735
8	#0 OR #5

a. Das Clipboard enthält die ersten 20 Referenzen aus des Trefferergebnisses der Suchanfrage #7.

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(enalapril OR MK-421) / Age: Child (birth - 17)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(enalapril* OR MK-421 OR MK421 OR (MK 421)) / Select Age Range: Under 18

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enalapril (Aqumeldi®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt.“

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AQUMELDI sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahren ist.

Dosierung

Anfangs-/Testdosis

0,01 bis 0,04 mg/kg (max. 2 mg) als eine einzige Anfangsdosis.

- Vor Gabe einer Testdosis sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion überprüft werden. Wenn der Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt oder das Kreatinin über dem normalen Altersgrenzwert liegt, sollte Enalapril nicht angewendet werden.*
- Die Testdosis sollte bei weniger stabilen Patienten und bei Säuglingen im Alter von < 30 Tagen am unteren Ende des Bereichs liegen.*
- Der Blutdruck sollte während 1 bis 2 Stunden nach der Anfangsdosis in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt, sollte die Behandlung mit Enalapril abgebrochen und eine geeignete klinische Behandlung eingeleitet werden.*

Ziel-/Erhaltungsdosis

0,15 bis 0,3 mg/kg (max. 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen 8 Stunden nach der Testdosis. Die Dosis sollte je nach Blutdruck, Serumkreatinin und Kaliumveränderungen individuell angepasst werden.

- Wenn der systolische Blutdruck größer oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin nicht mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswerts beträgt, ist eine Erhöhung der Enalapril-Dosis in Betracht zu ziehen.*
- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte Enalapril abgesetzt werden.*

- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Dosis von Enalapril reduziert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck über dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte die Dosis von Enalapril herabtitriert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck größer als oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Anwendung von Enalapril mit derselben Dosis fortgesetzt werden.

Wenn der Kaliumspiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt $\geq 5,5$ mmol/l beträgt, ist die Behandlung mit Enalapril zu unterbrechen. Sobald die Hyperkaliämie abgeklungen ist, fahren Sie mit Enalapril mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fort. Wenn eine Hyperkaliämie erneut auftritt, wiederholen Sie die oben genannte Vorgehensweise und beginnen Sie mit einer niedrigeren Dosis. Wenn der Kaliumspiegel trotz mehrfacher Dosisverringering wiederholt über 5,5 mmol/l liegt, ist Enalapril abzusetzen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis von AQUEMELDI versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie gewohnt angewendet werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn eine vorherige Dosis vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

- Nierenfunktionsstörung
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation):
- Enalapril ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min/1,73 m²: Beginnen Sie mit 50 % der Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.
- Bei Dialyse: Beginnen Sie mit 25 % der normalen Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Wirkung auf die höchstmögliche verträgliche Dosis erhöht werden. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten sollten die Kreatinin- und Kaliumkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung und anschließend mindestens einmal jährlich überprüft werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörung vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet. Diese Kinder und Jugendlichen sollten jedoch nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von einem Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder im Alter von unter 30 Tagen

Die Behandlung von Säuglingen im Alter von unter 30 Tagen sollte nur mit strenger Überwachung, einschließlich Blutdruck, Serumkaliumspiegel und Nierenfunktion, erfolgen.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Auf die Zunge oder in die Wangentasche legen und auflösen lassen. AQUMELDI kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Hinweise zur Gabe von Anfangsdosen < 0,25 mg und im Falle einer Gabe über eine Magensonde: siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer, ACEi).*
- *Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACEi-Therapie.*
- *Erbliches oder idiopathisches Angioödem.*
- *Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).*
- *Die gleichzeitige Anwendung von AQUMELDI mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation).*

- *Kombination mit Sacubitril/Valsartan (ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Inhibitor enthält) aufgrund des erhöhten Risikos für ein Angioödem. AQUMELDI darf nicht innerhalb von 36 Stunden vor oder nach dem Wechsel zu oder von Sacubitril/Valsartan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).*
- *Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von AQUMELDI und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von AQUMELDI noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von AQUMELDI zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder AQUMELDI abzusetzen.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACEi sollten wie alle Vasodilatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei kardiogenem Schock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es zu einer Erhöhung des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Es kann eine Verringerung der Enalapril-Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe „Renovaskuläre Hypertonie“ unten).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie oder Stenose der Arterie zu einer einzelnen funktionierenden Niere mit ACEi behandelt werden. Es kann ein Verlust der Nierenfunktion mit nur leichten Veränderungen des Kreatininspiegels im Serum auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und Überwachung der Nierenfunktion einzuleiten.

Leberversagen

In seltenen Fällen wurden ACEi mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Lebernekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die ACEi erhalten und Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACEi absetzen und entsprechend behandelt werden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACEi, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann während der Behandlung zu jeder Zeit auftreten. In solchen Fällen muss AQUAMELDI unverzüglich abgesetzt werden, und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet

werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödemem mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes ist mit einer Atemwegsobstruktion zu rechnen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation der Atemwege in der Anamnese. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml–0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Bei Patienten afrikanisch/afroamerikanischer Herkunft, die ACEi erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten anderer ethnischer Herkunft eine höhere Inzidenz von Angioödem berichtet.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer Therapie mit ACEi in Zusammenhang steht, können während der Behandlung mit einem ACEi einem erhöhten Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Beginn der Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten, die bereits einen ACEi einnehmen, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACEi und Nephrylsin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine gleichzeitige Anwendung von ACEi und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACEi wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistent und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACEi induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACEi-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse – insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kalium-sparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Präparate wie etwa Cotrimoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzsubstituten oder anderen Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können, kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

AQUMELDI wird bei Kindern für andere Indikationen als Herzinsuffizienz nicht empfohlen. Bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat ist Vorsicht geboten, da sie sehr empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können. Es liegen kaum Daten zur Anwendung von AQUMELDI bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat in den klinischen Studien vor (n = 4). Jegliche Anzeichen von unerwünschten Ereignissen und die Elektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Enalapril (Aqumeldi®) zu entnehmen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Angaben des pU zu berücksichtigten ICD-10-Codes der Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen	II.7
Tabelle 3: ATC-Codes der ausgewählten Wirkstoffe.....	II.9
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Enalapril zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren angewendet [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)
- Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 2)

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Fertigarzneimitteln in einer kindgerechten Darreichungsform bestehe, die eine sichere und wirksame Dosierung für Kinder ermöglichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mithilfe einer Routinedatenanalyse über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	durchschnittliche Anzahl der Versicherten der DADB im Alter von < 18 Jahren je Berichtsjahr	540 090
2	Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen hochgerechnet auf die minderjährige deutsche Gesamtbevölkerung	12 777 318 863
3	Kinder und Jugendliche mit medikamentöser Behandlung hochgerechnet auf die minderjährige deutsche Gesamtbevölkerung	368 9234
4	Verordnung mit einem ACEi hochgerechnet auf die minderjährige deutsche Gesamtbevölkerung	138 3464
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anteil: 87,4 %)	3026 (2724–3329)

a. Angabe des pU

ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: durchschnittliche Anzahl von Versicherten der DADB im Alter von < 18 Jahren je Berichtsjahr

Die Datengrundlage für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten aus den Jahren 2013 bis 2021, basierend auf der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Die DADB setzt sich aus anonymisierten Abrechnungsdaten verschiedener Krankenkassen von mehr als 3,5 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Für die Analyse wurden ausschließlich Versicherte eingeschlossen, die in dem betreffenden Jahr durchgängig versichert (einschließlich derjenigen, die innerhalb dieses Zeitraumes geboren wurden oder verstarben) und zusätzlich < 18 Jahre alt waren. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien betrug die Größe der Stichprobe der Versicherten im Alter von < 18 Jahren über die betrachteten Jahre hinweg durchschnittlich 540 090 Personen je Berichtsjahr, die der pU als Ausgangsbasis heranzieht [2].

Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen

Patientinnen und Patienten wurden als prävalent identifiziert, sofern mindestens 1 Diagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen (siehe Tabelle 2) als stationäre Diagnose oder gesicherte ambulante Diagnose des jeweiligen Berichtsjahres codiert wurde.

Tabelle 2: Angaben des pU zu berücksichtigten ICD-10-Codes der Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen

Diagnosegruppe	ICD-10-Code	Bezeichnung
I. Herzinsuffizienz	I50.-	Herzinsuffizienz
II. angeborene Herzfehler	Q20.-	angeborene Fehlbildungen der Herzhöhlen und verbindender Strukturen
	Q21.-	angeborene Fehlbildungen der Herzsepten
	Q22.-	angeborene Fehlbildungen der Pulmonal- und der Trikuspidalklappe
	Q23.-	angeborene Fehlbildungen der Aorten- und der Mitralklappe
	Q24.-	sonstige angeborene Fehlbildungen des Herzens
	Q25.-	angeborene Fehlbildungen der großen Arterien
	Q26.-	angeborene Fehlbildungen der großen Venen
	Q27.-	sonstige angeborene Fehlbildungen des peripheren Gefäßsystems
III. Kardiomyopathie	I42.-	Kardiomyopathie
	I43.-*	Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	I44.-	atrioventrikulärer Block und Linksschenkelblock
	I45.-	sonstige kardiale Erregungsleitungsstörungen
IV. perinatal	P29.-	kardiovaskuläre Krankheiten mit Ursprung in der Perinatalperiode
V. rheumatische Herzkrankheiten	I05.-	rheumatische Mitralklappenkrankheiten
	I06.-	rheumatische Aortenklappenkrankheiten
	I07.-	rheumatische Trikuspidalklappenkrankheiten
	I08.-	Krankheiten der Mitralklappe und Aortenklappe, kombiniert ^a
	I09.-	rheumatische Myokarditis ^b
VI. pulmonal	I27.-	sonstige pulmonale Herzkrankheiten
VII. nicht rheumatische / Pulmonalklappenkrankheiten	I34.-	nicht rheumatische Mitralklappenkrankheiten
	I35.-	nicht rheumatische Aortenklappenkrankheiten
	I36.-	nicht rheumatische Trikuspidalklappenstenose ^c
	I37.-	Pulmonalklappenkrankheiten
a. Die Bezeichnung entspricht jedoch dem Code I08.0. b. Die Bezeichnung entspricht jedoch dem Code I09.0. c. Die Bezeichnung entspricht jedoch dem Code I36.0. ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision		

Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU über die Betrachtungsjahre hinweg durchschnittlich 12 777 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die mindestens 1 der genannten Diagnosen aufwiesen [2]. Eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung erfolgt auf Basis der Datenbank GENESIS-Online des Statistischen Bundesamtes. Hochgerechnet auf die über die Betrachtungsjahre hinweg durchschnittliche Anzahl der

Minderjährigen in Deutschland (N = 13 489 352) ergeben sich durchschnittlich 318 863 Personen in diesem Schritt [2].

Schritt 3: Kinder und Jugendliche mit medikamentöser Behandlung

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 zusätzlich auf diejenigen ein, die mindestens eine Verordnung ausgewählter Wirkstoffe entsprechend der in Tabelle 3 genannten Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)¹-Codes innerhalb des jeweiligen Berichtsjahres aufweisen. Hierbei orientiert sich der pU an den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie „Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz“ aus dem Jahr 2015 [4].

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [3].

Tabelle 3: ATC-Codes der ausgewählten Wirkstoffe

Wirkstoffklasse	ATC-Code	Wirkstoff
I. ACEi	C09AA02, C09BA02, C09BA22, C09BB02, C09BB06	Enalapril und Enalapril in Kombination
	C09AA01, C09BA01, C09BA21	Captopril und Captopril in Kombination
	C09AA03, C09BA03, C09BA23	Lisinopril und Lisinopril in Kombination
	C09AA05, C09BA05, C09BA25, C09BB05, C09BB07, C10BX06, C09BX03, C10BX18	Ramipril und Ramipril in Kombination
	C09AA07, C09BA07, C09BA27	Benazepril und Benazepril in Kombination
II. Diuretika	C03CA01, C03EB01	Furosemid und Furosemid in Kombination
	C03CA04	Torasemid und (Torasemid in Kombination) ^a
	C03AA03, C09XA52, C03EA01, C09XA54	Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazid in Kombination
III. Betarezeptoren- blocker	C07AB02, C07BB02, C07FB02, C07CB02, C07FX05	Metoprololsuccinat und Metoprololsuccinat in Kombination
	C07AB07, C07FB07, C07BB07, C07FX04	Bisoprolol und Bisoprolol in Kombination
	C07AA05	Propranolol (und Propranolol in Kombination) ^a
	C07AG02	Carvedilol (und Carvedilol in Kombination) ^a
IV. Mineralo- kortikoidrezeptor- antagonisten	C03DA01	Spironolacton (und Spironolacton in Kombination) ^a
	C03DA04	Eplerenon (und Eplerenon in Kombination) ^a
V. herzwirksame Glykoside	C01AA04	Digoxin und (Digoxin in Kombination) ^a
VI. AT-1-Blocker	C09CA06, C09DA06, C09DB07, C09DA26	Candesartan und Candesartan in Kombination
	C09CA01, C09DA01, C09DA21, C09DB06	Losartan und Losartan in Kombination
	C09CA03, C09DB01, C09DX01, C09DA23, C09DA03, C09DX04	Valsartan und Valsartan in Kombination
VII. sonstige Wirkstoffe	C01EB17	Ivabradin (und Ivabradin in Kombination) ^a
a. Angabe des pU. Allerdings fehlt eine Angabe zum zugehörigen ATC-Code. ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; AT: Angiotensin		

Dieses Kriterium erfüllten durchschnittlich 368 Patientinnen und Patienten pro Jahr in der Stichprobe. Nach alters- und geschlechtsadjustierter Hochrechnung auf die durchschnittliche Anzahl der Minderjährigen in Deutschland für die jeweiligen Betrachtungsjahre ermittelt der pU durchschnittlich 9234 Personen pro Jahr in diesem Schritt [2].

Schritt 4: Verordnung mit ACEi

Nachfolgend grenzt der pU die Population auf Kinder und Jugendliche ein, die mindestens eine Verordnung mit einem Wirkstoff der Wirkstoffklasse Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEi) aufweisen. Er identifiziert durch dieses Vorgehen durchschnittlich 138 Patientinnen und Patienten pro Jahr in der Stichprobe. Hochgerechnet auf die durchschnittliche Anzahl der minderjährigen deutschen Gesamtbevölkerung entspricht dies 3464 Personen pro Jahr.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,4 % [5,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 3026 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Um Unsicherheiten abzubilden, gibt der zusätzlich eine Spanne von $\pm 10\%$ an. Daraus resultiert eine Anzahl von 2724 bis 3329 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Es liegen jedoch mehrere Unsicherheitsfaktoren durch das Vorgehen des pU vor, weswegen die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz bzw. Herzerkrankungen

In Schritt 2 wird nicht nur die Diagnose Herzinsuffizienz herangezogen, sondern auch eine Reihe von Herzerkrankungen, wie beispielsweise verschiedene angeborene Herzfehler. Wie der pU im Dossier jedoch selbst anmerkt, lässt sich eine angeborene Herzerkrankung teilweise durch operative oder interventionelle Behandlungen frühzeitig beheben, sodass eine Herzinsuffizienz nicht zwangsläufig aus einer angeborenen Herzerkrankung resultieren muss. Es ist demnach möglich, dass nicht alle hier aufgegriffenen Patientinnen und Patienten mit angeborener Herzerkrankung in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Durch das Vorgehen des pU in diesem Schritt können somit Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein, die keine Herzinsuffizienz haben.

Zur Hochrechnung liegen nur unzureichende Angaben vor, sodass diese nicht vollständig nachziehbar ist.

Zu Schritt 3: Kinder und Jugendliche mit medikamentöser Behandlung

Im Schritt 3 greift der pU zunächst verschiedene Wirkstoffe sowie Wirkstoffkombinationen aus verschiedenen Wirkstoffklassen auf, die seinen Angaben nach von der Leitlinie [4] zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern empfohlen werden. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um für das Anwendungsgebiet nicht zugelassene Wirkstoffe.

Der Großteil der vom pU herangezogenen Wirkstoffe stimmt mit der Empfehlung in der Leitlinie [4] überein, allerdings gibt es auch Abweichungen: Auf der einen Seite zieht der pU den Wirkstoff Benazepril heran, der von der Leitlinie [4] nicht empfohlen wird. Auf der anderen Seite empfiehlt die Leitlinie [4] den Wirkstoff Levosimendan, den der pU nicht heranzieht. Gründe für die Abweichungen stellt der pU nicht dar. Des Weiteren ist die Leitlinie veraltet [4]. In der Zwischenzeit steht mit Sacubitril/Valsartan eine neue zugelassene therapeutische Option zur Behandlung zur Verfügung.

Weiterhin ist ein Großteil der berücksichtigten Wirkstoffe nicht spezifisch für die Herzinsuffizienz zugelassen. Durch das Vorgehen des pU werden z. B. auch Patientinnen und Patienten mit angeborenen Herzfehlern eingeschlossen, bei denen die berücksichtigten Wirkstoffe zur Behandlung einer Hypertonie angewendet werden und bei denen sich eine Herzinsuffizienz (noch) nicht entwickelt hat oder Patientinnen und Patienten, bei denen tachykarde Herzrhythmusstörungen durch Herzklappenkrankheiten hervorgerufen sind und die Betarezeptorenblocker erhalten, bevor eine Herzinsuffizienz entsteht.

Zudem gibt der pU an, verschiedene Kombinationen zu berücksichtigen. Die vom pU angegebenen zugehörigen ATC-Codes sind nicht vollständig nachvollziehbar. Der pU begründet die Auswahl der von ihm berücksichtigten ATC-Codes nicht weiter. So lassen sich der ATC-Klassifikation [3] noch weitere ATC-Codes innerhalb einzelner Wirkstoffklassen entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 4: Verordnung mit ACEi

Im Weiteren schränkt der pU die Population zusätzlich auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die nur eine Verordnung von ACEi aufwiesen. Dieses Vorgehen begründet der pU nicht. Diese Einschränkung ist mit Unsicherheit behaftet, da nicht alle Wirkstoffe der Wirkstoffklasse ACEi spezifisch für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets zugelassen sind.

Zu den beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) macht der pU keine Angaben im Modul 3 A des Dossiers. Jedoch ist der Routinedatenanalyse [2] zu entnehmen, dass 80 von 3464 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der Altersklasse von 0 bis 1 Jahr sind. Unter Anwendung des GKV-Anteils von 87,4 % ergeben sich nach eigener Berechnung:

- 2958 Kinder und Jugendliche für die Fragestellung 1 und
- 70 Kinder für die Fragestellung 2.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die in der Bewertung bereits adressierten Unsicherheitsfaktoren fortbestehen.

Einordnung im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

In einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan aus dem Jahr 2023 [7] wurde die GKV-Zielpopulation des ähnlichen Anwendungsgebietes auf 169 bis 859 Patientinnen und Patienten in Deutschland beziffert und als tendenziell unterschätzt bewertet. Die Zielpopulation umfasste Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Im Abgleich zur damaligen Zielpopulation umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet von Enalapril Kinder bereits ab der Geburt. Des Weiteren ist das vorliegende Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] nicht auf symptomatische und chronisch betroffene Patientinnen und Patienten eingeschränkt, deren Herzinsuffizienz eine linksventrikuläre Dysfunktion aufweist. Da das vorliegende Anwendungsgebiet breiter gefasst ist, ist es grundsätzlich plausibel, dass der pU im aktuellen Verfahren eine größere Patientenzahl angibt. Es liegen jedoch sowohl im damaligen Verfahren zu Sacubitril/Valsartan als auch im aktuellen Verfahren zu Enalapril Unsicherheitsfaktoren vor.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer stabilen Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in den kommenden Jahren aus. Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt der pU für die pädiatrische Herzinsuffizienz eine durchschnittliche Prävalenzrate von 68 pro 100 000 Personen. Die Prävalenzrate schreibt der pU unverändert bis einschließlich zum Jahr 2028 fort.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Enalapril	Kinder ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren mit Herzinsuffizienz, davon	3026 (2724–3329) ^a	Die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren (Fragestellung 1)	keine Angabe	Zu den beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen macht der pU keine Angaben im Modul 3 A des Dossiers.
	Kinder im Alter von < 1 Jahr (Fragestellung 2)	keine Angabe	Jedoch ist der Routinedatenanalyse zu entnehmen, dass 80 von 3464 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der Altersklasse von 0 bis 1 Jahr sind. Unter Anwendung des GKV-Anteils von 87,4 % ergeben sich nach eigener Berechnung 2958 Kinder und Jugendliche für die Fragestellung 1 und 70 Kinder für die Fragestellung 2. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die in der Bewertung bereits adressierten Unsicherheitsfaktoren fortbestehen.
a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 1): Sacubitril/Valsartan oder Captopril
- Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 2): Captopril

Der pU stellt für beide Fragestellungen ausschließlich die Kosten für Captopril dar. Außerdem stellt der pU die Kosten für Captopril nicht entsprechend den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen dar, sondern differenziert die Kosten nach anderen Altersgruppen.

Captopril ist als Tablette und als Lösung zum Einnehmen verfügbar. Der pU berücksichtigt im Rahmen der vorliegenden Bewertung Captopril ausschließlich in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen [8,9], obwohl Captopril auch in der Darreichungsform als Tablette [10] angewendet werden kann.

Außerdem stellt der pU für Enalapril sowohl die Kosten für die Schmelztablette mit der Wirkstärke 0,25 mg als auch für eine Schmelztablette mit der Wirkstärke 1 mg dar, da die Wirkstärke von 1 mg nach Aussage des pU in diesem Jahr auf den Markt kommen soll. Letztere findet sich zum aktuellen Stand vom 01.05.2024 jedoch nicht in der Lauer-Taxe, weshalb die entsprechenden Kostenangaben in der Folge nicht bewertet werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Enalapril und Captopril entsprechen den Fachinformationen [1,8,9]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen (teilweise) den Fachinformationen [1,8,9]. Der Verbrauch von Enalapril und Captopril richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU weist für die Untergrenze für die Altersklasse der Neugeborenen im Alter von 0 Monaten ein Körpergewicht von 3,46 kg aus [11]. Dies entspricht dem Durchschnitt des medianen Körpergewichtes von männlichen und des medianen Körpergewichtes von weiblichen Neugeborenen. Für Kinder im Alter von 5 Jahren sowie für die Obergrenze der Jugendlichen im Alter von 17 Jahren legt der pU für seine Berechnungen das jeweils durchschnittliche Körpergewicht (20,8 kg bzw. 67,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [12] zugrunde.

Für Enalapril gibt der pU den Verbrauch auf Basis der Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg bis 0,3 mg/kg (mit einer Maximaldosis von 20 mg) pro Tag als Einzeldosis gemäß der Fachinformation an [1].

Für den Verbrauch von Captopril zieht der pU die deutsche S2k-Leitlinie „Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz“ aus dem Jahr 2015 heran, der er eine Erhaltungsdosis für die Altersklasse 1 bis 18 Jahre von 2 mg/kg bis 3 mg/kg (mit einer Maximaldosis von 150 mg) täglich verteilt auf 3 Einzeldosen entnimmt [4]. Der Fachinformation [8,9] zu Captopril ist für Kinder und Jugendliche keine Angabe für die Erhaltungsdosis zu entnehmen, stattdessen findet sich indikationsübergreifend die Angabe einer Anfangsdosis von 0,15 mg/kg bis 0,3 mg/kg Körpergewicht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Enalapril Schmelztabletten mit einer Wirkstärke von 0,25 mg und in einer Packungsgröße von 100 Stück stimmen die Angaben des pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024, dem Datum der erstmaligen Listung, überein. Die Angaben des pU zu den Kosten von Captopril als Lösung zum Einnehmen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,8,9] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Enalapril Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 966,01 € bis 38 640,36€. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Der pU ermittelt für Captopril Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in folgender Höhe:

- 3571,23 € bis 5356,85 € (bezogen auf ein Neugeborenes)
- 4790,32 € bis 7185,4 € (bezogen auf ein 5-jähriges Kind)
- 17 108,28 € (bezogen auf die Obergrenze für die Altersklasse der Jugendlichen im Alter von 17 Jahren).

Die Jahrestherapiekosten von Captopril beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die zugrundeliegende Erhaltungsdosis basiert nicht auf den Fachinformationen [8,9], sondern stattdessen auf den Empfehlungen einer Leitlinie [4]. Zu beachten ist außerdem, dass Captopril als Tablette [10] und als Lösung zum Einnehmen [8,9] verfügbar ist. Der pU

berücksichtigt im Rahmen der vorliegenden Bewertung Captopril ausschließlich in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen. Die Anwendung der Tabletten bei älteren Kindern und Jugendlichen führen zu niedrigeren Jahrestherapiekosten.

Für Sacubitril/Valsartan stellt der pU keine Kosten dar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Enalapril	Kinder ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren mit Herzinsuffizienz	966,01–38 640,36	0	0	966,01–38 640,36	Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Sacubitril/Valsartan	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)	keine Angabe			–	–
Captopril	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 2)	4790,32 ^b –17 108,28 ^c	0	0	4790,32 ^b –17 108,28 ^c	Die zugrundeliegende Erhaltungsdosis basiert nicht auf den Fachinformationen [8,9], sondern stattdessen auf einer Leitlinie [4]. Der pU berücksichtigt im Rahmen der vorliegenden Bewertung Captopril ausschließlich in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen, obwohl gemäß Fachinformation [10] Captopril auch in Tablettenform verabreicht werden kann. Bei Anwendung von Tabletten ergeben sich für ältere Kinder und Jugendlichen niedrigere Jahrestherapiekosten.
Captopril	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz (Fragestellung 2)	3571,23 ^d –5356,85 ^d	0	0	3571,23 ^d –5356,85 ^d	Den Fachinformationen [8,9] zu Captopril ist für Kinder und Jugendliche keine Angabe für die Erhaltungsdosis zu entnehmen. Die vom pU zugrundgelegte Erhaltungsdosis basiert auf einer Leitlinie [4]. Unter Berücksichtigung der in der Leitlinie angegebenen Dosierung sind die Jahrestherapiekosten plausibel.

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angabe des pU b. Die Angabe bezieht sich auf ein 5-jähriges Kind, da der pU keine Angaben für Kinder im Alter von 1 Jahr macht. c. Die Angabe bezieht sich auf eine 17-jährige Jugendliche bzw. einen 17-jährigen Jugendlichen. d. Die Angabe bezieht sich auf ein neugeborenes Kind. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass Enalapril in der Darreichungsform als Schmelztablette insbesondere bei jüngeren Kindern im Alter von < 5 Jahren zum Einsatz kommen wird. Er verweist aber auch darauf, dass ein Teil dieser Kinder die kindgerechten Darreichungsformen von Enalapril und ein anderer Teil die kindgerechten Darreichungsformen von Captopril erhalten werden.

Der pU listet die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation zu Enalapril auf [1], nimmt jedoch keinen relevanten Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile an. Außerdem nimmt er ebenfalls keinen relevanten Einfluss auf die Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche an. Der pU geht abschließend von einer üblicherweise ambulanten Versorgung aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Proveca Pharma. AQU MELDI 0,25 mg Schmelztabletten. 2023.
2. Proveca Pharma. Auswertung der von Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland anhand der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) [unveröffentlicht]. 2023.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ATC Klassifikation 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.pdf?__blob=publicationFile.
4. Rickers C, Läer S, Diller GP et al. S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter [online]. 2015 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006I_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
5. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen; 1996-2021 [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-56_sacubitril-valsartan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Ethypharm. Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation; Stand: Dezember 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
9. Ethypharm. Noyada 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation; Stand: Dezember 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
10. AbZ Pharma. Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten. 1995.

11. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); 2. erweiterte Auflage [online]. 2013 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile).
12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus; Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.