



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr
bis 17 Jahre)

Vom 7. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	44
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	81
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	88

5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	95
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102
5.6	Stellungnahme der Proveca Pharma Limited	106
D.	Anlagen	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	113
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Entresto) wurde am 1. Januar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Mai 2023 hat Sacubitril/Valsartan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Juni 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff

Sacubitril/Valsartan mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan (Entresto) gemäß Fachinformation

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.12.2023):

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan:

- Captopril oder Enalapril

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

- zu 1. Zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sind neben Sacubitril/Valsartan ausschließlich die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril sowie Digitalisglykoside zugelassen.

zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.

zu 3. Folgende Beschlüsse sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant:

Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL).

Derzeit liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

Die vorliegende Evidenz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ist insgesamt limitiert. Die deutsche S2k Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“² wurde seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Die Aussagen in der besagten Leitlinie sowie der Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz die leitlinienbasierten Therapieoptionen von Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz grundsätzlich übernommen werden. Dabei können ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralokortikoid-rezeptor-Antagonisten sowie Digitalisglykoside zum Einsatz kommen. Insbesondere Digitalisglykoside werden nachrangig empfohlen und kommen lediglich als zusätzliche Reservemittel infrage, wenn Patientinnen und Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie erheblich symptomatisch bleiben.

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

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

Bei dem Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem ACE-Hemmer Enalapril handelt es sich um eine neu zugelassene Behandlungsoption für Kinder (ab Geburt) und Jugendliche mit Herzinsuffizienz. Der Wirkstoff Enalapril als kindergerechte Darreichungsform wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. November 2023).

Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende

² AWMF-Registernummer 023/006 Stand 31.10.2015, gültig bis 30.10.2020

Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.

Demensprechend wird auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der zugelassenen Wirkstoffe für das Anwendungsgebiet Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei wurden ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten und Digitalisglykoside als geeignete mögliche Komparatoren eingestuft, die im Rahmen einer Studie als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Dies erforderte eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zu Verfahrensbeginn im Juni 2023 zu Best Supportive Care geändert wurde.

Mit den zugelassenen und bereits in der Versorgung regelhaft eingesetzten Wirkstoffen Captopril und Enalapril stehen zwei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz etablierte Therapieoptionen zur Verfügung.

Der Wirkstoff Enalapril wurde erst kürzlich als kindergerechte Darreichungsform zugelassen; Enalapril war allerdings bereits vor der Zulassung in der zulassungsüberschreitenden Anwendung Teil des Therapiestandards im Anwendungsgebiet und wird daher trotz der erst kürzlich erfolgten Zulassung aufgrund der im Anwendungsgebiet bereits etablierten Anwendung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Vor diesem Hintergrund und angesichts der fehlenden Evidenz für die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Wirkstoffe in der pädiatrischen Herzinsuffizienz, liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV für eine Benennung der anderen in der Leitlinie zur zulassungsüberschreitenden Anwendung empfohlenen Wirkstoffe nicht vor, und es ist es sachgerecht Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen wurde die doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie PANORAMA-HF vorgelegt. In der Studie wurde bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen die Behandlung von Sacubitril/Valsartan versus Enalapril verglichen. Die relevante Teilpopulation für die frühe Nutzenbewertung umfasst Kinder ab einem Alter von 1 Jahr und Jugendliche bis 17 Jahre.

Laut Einschlusskriterien musste eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion vorliegen, definiert als eine LVEF³ ≤ 45 % oder LVFS⁴ ≤ 22,5 %. Zudem mussten die Kinder und Jugendlichen altersabhängig eine Krankheitsschwere gemäß NYHA⁵- oder Ross-Klasse im Bereich ≥ 2 aufweisen. Kinder ab 6 Jahren, die zum Zeitpunkt des Screenings eine NYHA-Klasse I aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden, unter der Bedingung dass zu einem früheren Zeitpunkt eine Einstufung in die Klasse ≥ II vorlag.

Die Behandlungsdauer, entweder mit Sacubitril/Valsartan oder Enalapril, betrug in der Studie 52 Wochen. Zusätzlich zur Studienmedikation sollten die eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen ihre Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten fortführen. Eine Ausnahme bestand für ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und Renin-Inhibitoren, die während der gesamten Behandlungsdauer nicht erlaubt waren.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, der als Global-Rank-Endpunkt erhoben wurde und den Endpunkt Mortalität sowie verschiedene Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Weitere Endpunkte einschließlich der Kategorien Nebenwirkungen wurden erhoben.

Die Behandlung mit Enalapril im Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Schwere Herzinsuffizienzereignisse:

- „UNOS⁶-Status 1A für Herztransplantation“

³ LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

⁴ LVFS = linksventrikuläre Verkürzungsfraktion

⁵ NYHA = New York Heart Association

⁶ UNOS = United Network of Organ Sharing

- „VAD⁷/ECMO⁸/mechanische Beatmung/intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich“
- „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“
- „Gesamthospitalisierung“

Für die oben genannten Endpunkte, die schwere Herzinsuffizienzereignisse darstellen, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik: PGIS, PGIC

Der Endpunkt „Symptomatik“ wurde mittels PGIS⁹ bzw. PGIC¹⁰ erhoben. Für beide Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen PedsQL¹¹ bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt. Für jüngere Kinder wurde die elternberichtete Version des Fragebogens eingesetzt.

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

Beim Endpunkt PedsQL zeigen sich weder in der patienten- noch in der elternberichteten Version statistisch signifikante Unterschiede im Sacubitril/Valsartan- gegenüber dem Enalapril-Arm.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

⁷ VAD = Ventricular Assist Device

⁸ ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

⁹ PGIS = Patient Global Impression of Severity

¹⁰ PGIC = Patient Global Impression of Change

¹¹ PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

Spezifische UE

Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE)

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE/SUE Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Erkrankungen des Nervensystems (SUE)

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan- im Vergleich zum Enalapril-Arm.

Gesamtbewertung

Für die frühe Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie PANORAMA-HF für einen Vergleich von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril vor. Die zulassungsrelevante Population umfasst Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche bis 17 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. Insgesamt wurden die Kinder und Jugendlichen in der Studie für eine Dauer von 52 Wochen entweder mit Sacubitril/Valsartan oder Enalapril behandelt. Die Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten konnte während der Studie fortgeführt werden; ausgenommen davon waren ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und Renin-Inhibitoren, die während der Studie – bis auf Enalapril im Kontrollarm – nicht erlaubt waren. Die Behandlung mit Enalapril im Vergleichsarm entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Global-Rank-Endpunkt und umfasste Endpunkte aus mehreren Kategorien.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität bei Endpunkten bezüglich Symptomatik und schwerer Herzinsuffizienzereignisse, darunter auch Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen Endpunkten Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sacubitril/Valsartan- und dem Enalapril-Arm, während sich bei Erkrankungen des Nervensystems (SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan ergibt.

Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril vor. Ein Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels Entresto mit der fixen Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan in einem

neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Captopril oder Enalapril bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie PANORAMA-HF vor. Verglichen wurde die Behandlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril über eine Dauer von 52 Wochen. In die Studie wurden Kinder ab 1 Monat bis 17 Jahre eingeschlossen. Relevant für die Nutzenbewertung ist die Population gemäß Zulassung ab einem Alter von 1 Jahr. Die Gabe von Enalapril im Vergleichsarm der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Aufgrund verschiedener Unsicherheiten¹² bei der Bestimmung der Patientenzahlen ist insgesamt von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entresto (Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2023):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2023).

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von

¹² Dossierbewertung des IQWiG Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 31.10.2023

1-jährigen Kindern beträgt 11,6 kg, von 5-Jährigen 20,8 kg, von 6-Jährigen 23,6 kg und von 17-Jährigen 67,0 kg¹³.

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

Gemäß Fachinformation von Sacubitril/Valsartan sind die Filmtabletten nicht für die Kinder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg geeignet. Für diese Patientengruppe wird das Granulat als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von über 40 kg stehen zwei Darreichungsformen des Kombinationsarzneimittels Sacubitril/Valsartan zur Verfügung: Granulat und Filmtabletten. Da nur mit den Filmtabletten die genaue Dosierung gemäß Fachinformation erreicht werden kann, werden zur Kostenberechnung dieser Patientengruppe die Filmtabletten herangezogen.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Körperoberfläche und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Filmtablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet. Vorliegend eignet sich die niedrigste mögliche Dosierung der Captopril Tabletten (6,25 mg je Anwendung) erst für Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg.

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist das Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz noch nicht in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

¹³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacubitril/Valsartan GEK	Kinder unter 40 kg KG				
	3,1 mg/kg KG ¹⁴ = 36 mg ¹⁵	72 mg	6 x (6 mg/6 mg)	365,0	2 190 x (6 mg/6 mg)
Sacubitril/Valsartan FTA	Kinder ab 40 kg KG				
	(72 mg/78 mg) – (97 mg/103 mg)	(144 mg/ 156 mg) – (194 mg/ 206 mg)	6 x (24 mg/ 26 mg) – 2 x (97 mg/ 103 mg)	365,0	2 190 x (24 mg/26 mg) – 730 x (97 mg/103 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Captopril 1-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 3,5 mg $\hat{=}$ 3,5 ml	10,5 mg $\hat{=}$ 10,5 ml	3 x 3,5 ml	365,0	1 095 x 3,5 ml = 3 832,5 ml
Captopril 5-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 6,2 mg $\hat{=}$ 6,2 ml	18,6 mg $\hat{=}$ 18,6 ml	3 x 6,2 ml	365,0	1 095 x 6,2 ml = 6 789 ml
Captopril 5- bis 6-Jährige TAB	0,3 mg/kg = 6,2 mg – 7,1 mg	18,75 mg	3 x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x ½ 12,5 mg
Captopril 17 Jährige TAB	0,3 mg/kg = 20,1 mg	56,25 mg	3 x 12,5 mg + 3 x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x 12,5 mg + 1 095 x ½ 12,5 mg
Enalapril	0,15 mg/kg – 0,3 mg/kg = 1,74 mg – 20 mg ¹⁶	1,74 mg – 20 mg	1 x 1,74 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 1,74 mg – 365 x 20 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

¹⁴ Bezieht sich gemäß Fachinformation auf die Gesamtmenge von Sacubitril und Valsartan.

¹⁵ Für die Berechnung der Dosierung der unteren Spanne wird das durchschnittliche Körpergewicht von 1-Jährigen (11,6 kg) zugrunde gelegt.

¹⁶ Die Maximaldosis beträgt 20 mg Enalapril täglich

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Zusammensetzung und Kosten für Rezepturarmittel mit Enalapril (Kapseln):

Für die Berechnung der Kosten wurden die allgemeinen Hinweise und Rezepturhinweise zur Kapselherstellung des DAC/NRF¹⁷ zugrunde gelegt. Für die Herstellung von Rezepturarmitteln fällt zunächst ein Festzuschlag von 90 % auf die Apothekeneinkaufspreise (AEK) der einzusetzenden Stoffe und erforderliche Verpackungen ein; darüber hinaus fällt sowohl ein Rezepturzuschlag als auch ein Festzuschlag gemäß § 5 Absatz 1 AMPPreisV an.

Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge	Preis	Aufschlag 90%
Mannitol	100	4,09 €	99,5	4,07 €	7,73 €
Siliciumdioxid	100	13,90 €	0,5	0,07 €	0,13 €
Summe			100	4,14 €	7,86 €

Enalaprilmaleat 1,74 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge für 60 Kapseln	Preis	Aufschlag 90%
Enalaprilmaleat	5	48,80 €	0,1148	1,12 €	2,13 €
Mannitol-Silicium	100	4,14 €	14,5852	0,60 €	1,15 €
Gelatine-Kapseln	1	0,01 €	60	0,60 €	1,14 €
Weithalsglas	150	0,72 €	1	0,72 €	1,37 €
Summe					5,78 €
Zzgl. Zuschläge und MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
<i>Zwischensumme</i>					<i>38,13 €</i>
MwSt.					7,25 €
Kosten pro Packung					45,38 €

Enalaprilmaleat 20 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge für 60 Kapseln	Preis	Aufschlag 90%
-----------	------------	-----	--------------------------------	-------	---------------

¹⁷ DAC/NRF = Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium

Enalaprilmaleat	5	48,80 €	1,3200	12,88 €	24,48 €
Mannitol-Silicium	100	4,14 €	13,3800	0,55 €	1,05 €
Gelatine-Kapseln	1	0,01 €	60	0,60 €	1,14 €
Weithalsglas	150	0,72 €	1	0,72 €	1,37 €
Summe					28,04 €
Zzgl. Zuschläge und MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
<i>Zwischensumme</i>					60,39 €
MwSt.					11,47 €
<u>Kosten pro Packung</u>					<u>71,86 €</u>

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacubitril/Valsartan 6 mg/6 mg	60 GEK	25,04 €	2,00 €	0,54 €	22,50 €
Sacubitril/Valsartan 24 mg/26 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	17,59 €	436,39 €
Sacubitril/Valsartan 97 mg/103 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	17,59 €	436,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Captopril 5 mg/5 ml	100 ml LSE	150,40 €	2,00 €	6,60 €	141,80 €
Captopril 12,5 mg ¹⁸	100 TAB	13,29 €	2,00 €	0,16 €	11,13 €
Enalapril 1,74 mg (Rezeptur-Arzneimittel)	60 KAP	45,38 €	2,00 €	–	43,38 €
Enalapril 20 mg (Rezeptur-Arzneimittel)	60 KAP	71,86 €	2,00 €	–	69,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; KAP = Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

¹⁸ Festbetrag

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

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

Referenzen:

Fachinformation zu Sacubitril/Valsartan (Entresto); Stand: Juni 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 7. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Oktober 2023 statt.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 9. November 2023 übermittelt.

Am 31. Oktober 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 31. Oktober 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 7. September 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	31. Oktober 2023 14. November 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre)

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 03.01.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Sacubitril/Valsartan

Beschluss vom: 7. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2023
BAnz AT 15.01.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Captopril oder Enalapril

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PANORAMA-HF: RCT über 52 Behandlungswochen; Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Mortalität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität ^b	182	n. e. 7 (3,8)	184	n. e. 12 (6,5)	0,56 [0,22; 1,43]; 0,225 ^c
kardiovaskuläre Mortalität ^b (ergänzend dargestellt)	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 11 (6,0)	0,52 [0,19; 1,42]; 0,202 ^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-56) und dem Addendum (A23-103) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik					
PGIS ^{d, e}	149	124 (83,2) ^g	156	129 (82,7) ^g	1,01 [0,91; 1,11] ^h ; 0,931 ⁱ
PGIC ^{e, f}	148	133 (89,9) ^g	154	138 (89,6) ^g	1,00 [0,93; 1,08] ^h ; 0,997 ⁱ
Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere Herzinsuffizienzereignisse					
UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand	182	n. e. 5 (2,7)	184	n. e. 7 (3,8)	0,70 [0,22; 2,20]; 0,541 ^c
VAD/ECMO/mechanische Beatmung/ intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich ^l	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 12 (6,5)	0,48 [0,18; 1,29]; 0,147 ^c
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	182	n. e. 27 (14,8)	184	n. e. 25 (13,6)	1,10 [0,64; 1,89]; 0,741 ^c
Gesamthospitalisierung	182	n. e. 64 (35,2)	184	n. e. 59 (32,1)	1,09 [0,76; 1,55]; 0,636 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PedsQL^{e,k}					
patientenberichtet ^l	114	18 (15,8)	116	16 (13,8)	1,14 [0,61; 2,13]; 0,670
elternberichtet	182	35 (19,2)	184	28 (15,2)	1,26 [0,80; 1,99]; 0,311

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)
Gesamtraten					
<i>UE (ergänzend dargestellt)^m</i>	182	163 (89,6)	184	162 (88,0)	–
SUE ⁿ	182	57 (31,3)	184	53 (28,8)	1,09 [0,80; 1,49]; 0,683
Abbruch wegen UE ⁿ	182	10 (5,5)	184	11 (6,0)	0,92 [0,40; 2,11]; 0,892
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)					
Angioödem (PT, UEs)	182	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22]; 0,504
Hyperkaliämie (PT, SUEs)	182	0 (0,0)	184	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,18]; 0,301
Hypotonie (PT, SUEs)	182	5 (2,7)	184	2 (1,1)	2,53 [0,50; 12,86]; 0,264
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs) ^o	182	4 (2,2)	184	12 (6,5)	0,34 [0,11; 1,03]; 0,044 ^p AD = 4,3 %

- ^a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Altersgruppe und NYHA/Ross-Klasse.
- ^b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
- ^c Das HR liegt für den Zeitraum bis Woche 52 nicht vor. Dargestellt ist das HR für den Zeitraum bis zum Studienende. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass der verlängerte Zeitraum das HR relevant beeinflusst.
- ^d Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine Zunahme um ≥ 1 Punkt auf der Skala.
- ^e Mit Berücksichtigung des Stichtags der Analyse; Erhebungen, die später als 58 Wochen nach der Erhebung zu Baseline stattfanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- ^f Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten mit den Antwortkategorien: viel besser, besser oder keine Veränderung
- ^g Berechnung des IQWIG
- ^h Berechnung des IQWIG, asymptotisch
- ⁱ Berechnung des IQWIG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- ^j Zeit bis zum ersten aufgetretenen Ereignis
- ^k Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 % zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- ^l Eine patientenberichtete Erhebung des PedsQL erfolgte lediglich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren.
- ^m Enthalten Ereignisse der Grunderkrankung.
- ⁿ mit Ausschluss der krankheitsspezifischen PTs Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz akut, Stauungsinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion
- ^o Berechnung des IQWIG, unbedingter exakter Test. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- ^p Häufig aufgetretene Ereignisse (PT) in der Gesamtpopulation der Studie: Krampfanfall (n = 1 vs. n = 4) und Synkope (n = 1 vs. n = 2).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, n. e.: nicht erreicht, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PGIC: Patient Global Impression of Change, PGIS: Patient Global Impression of Severity, PT: bevorzugter Begriff, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, UNOS: United Network of Organ Sharing, VAD: Ventricular Assist Device

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

ca. 170 - 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entresto (Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2023):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacubitril/Valsartan ²	821,25 € - 4 875,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Captopril	60,94 € - 9 626,80 €
Captopril LSE ³ 1 Jahr	5 434,49 €
Captopril LSE ³ 5 Jahre	9 626,80 €
Captopril TAB ⁴ 5 oder 6 Jahre	60,94 €
Captopril TAB ⁴ 17 Jahre	182,81 €
Enalapril ⁵	263,90 € - 424,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. November 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

² Für die Berechnung der Kosten von Sacubitril/Valsartan wird die Darreichungsform Sacubitril/Valsartan Granulat bei Kindern unter 40 kg und Sacubitril/Valsartan Filmtabletten bei Patienten ab 40 kg berücksichtigt.

³ LSE = Lösung zum Einnehmen

⁴ TAB = Tabletten

⁵ Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung war noch kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz auf dem deutschen Markt in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sacubitril/Valsartan
(neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz
mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre)

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 03.01.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Sacubitril/Valsartan

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Captopril oder Enalapril

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-56) und dem Addendum (A23-103), sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie PANORAMA-HF: RCT über 52 Behandlungswochen; Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Mortalität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität ^b	182	n. e. 7 (3,8)	184	n. e. 12 (6,5)	0,56 [0,22; 1,43]; 0,225 ^c
kardiovaskuläre Mortalität ^b (ergänzend dargestellt)	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 11 (6,0)	0,52 [0,19; 1,42]; 0,202 ^c

Morbidität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Symptomatik

PGIS ^{d, e}	149	124 (83,2) ^g	156	129 (82,7) ^g	1,01 [0,91; 1,11] ^h ; 0,931 ⁱ
PGIC ^{e, f}	148	133 (89,9) ^g	154	138 (89,6) ^g	1,00 [0,93; 1,08] ^h ; 0,997 ⁱ

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand	182	n. e. 5 (2,7)	184	n. e. 7 (3,8)	0,70 [0,22; 2,20]; 0,541 ^c
VAD/ECMO/mechanische Beatmung/intraaortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich ^l	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 12 (6,5)	0,48 [0,18; 1,29]; 0,147 ^c



Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	182	n. e. 27 (14,8)	184	n. e. 25 (13,6)	1,10 [0,64; 1,89]; 0,741 ^c
Gesamthospitalisierung	182	n. e. 64 (35,2)	184	n. e. 59 (32,1)	1,09 [0,76; 1,55]; 0,636 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpoint	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PedsQL ^{e, k}					
patientenberichtet ^l	114	18 (15,8)	116	16 (13,8)	1,14 [0,61; 2,13]; 0,670
elternberichtet	182	35 (19,2)	184	28 (15,2)	1,26 [0,80; 1,99]; 0,311

Nebenwirkungen

Endpoint	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert AD: Absolute Differenz
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt) ^m	182	163 (89,6)	184	162 (88,0)	–
SUE ⁿ	182	57 (31,3)	184	53 (28,8)	1,09 [0,80; 1,49]; 0,683
Abbruch wegen UE ⁿ	182	10 (5,5)	184	11 (6,0)	0,92 [0,40; 2,11]; 0,892

Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)

Angioödem (PT, UEs)	182	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22]; 0,504
Hyperkaliämie (PT, SUEs)	182	0 (0,0)	184	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,18]; 0,301
Hypotonie (PT, SUEs)	182	5 (2,7)	184	2 (1,1)	2,53 [0,50; 12,86]; 0,264
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs) ^o	182	4 (2,2)	184	12 (6,5)	0,34 [0,11; 1,03]; 0,044 ^p AD = 4,3 %

a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Altersgruppe und NYHA/Ross-Klasse.

b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

c Das HR liegt für den Zeitraum bis Woche 52 nicht vor. Dargestellt ist das HR für den Zeitraum bis zum Studienende. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass der verlängerte Zeitraum das HR relevant beeinflusst.

d Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine Zunahme um ≥ 1 Punkt auf der Skala.



- e Mit Berücksichtigung des Stichtags der Analyse; Erhebungen, die später als 58 Wochen nach der Erhebung zu Baseline stattfanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- f Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten mit den Antwortkategorien: viel besser, besser oder keine Veränderung.
- g Berechnung des IQWiG.
- h Berechnung des IQWiG, asymptotisch.
- i Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).
- j Zeit bis zum ersten aufgetretenen Ereignis.
- k Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um $\geq 15\%$ zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- l Eine patientenberichtete Erhebung des PedsQL erfolgte lediglich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren.
- m Enthalten Ereignisse der Grunderkrankung.
- n Mit Ausschluss der krankheitsspezifischen PTs Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz akut, Stauungsinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion.
- o Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- p Häufig aufgetretene Ereignisse (PT) in der Gesamtpopulation der Studie: Krampfanfall (n = 1 vs. n = 4) und Synkope (n = 1 vs. n = 2).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, n. e.: nicht erreicht, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PGIC: Patient Global Impression of Change, PGIS: Patient Global Impression of Severity, PT: bevorzugter Begriff, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, UNOS: United Network of Organ Sharing, VAD: Ventricular Assist Device

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

ca. 170 bis 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entresto (Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2023):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacubitril/Valsartan ²	821,25 € – 4 875,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Captopril	60,94 € – 9 626,80 €
Captopril LSE ³ 1 Jahr	5 434,49 €
Captopril LSE ³ 5 Jahre	9 626,80 €
Captopril TAB ⁴ 5 oder 6 Jahre	60,94 €
Captopril TAB ⁴ 17 Jahre	182,81 €
Enalapril ⁵	263,90 € – 424,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Für die Berechnung der Kosten von Sacubitril/Valsartan wird die Darreichungsform Sacubitril/Valsartan Granulat bei Kindern unter 40 kg und Sacubitril/Valsartan Filmtabletten bei Patienten ab 40 kg berücksichtigt.

³ LSE = Lösung zum Einnehmen

⁴ TAB = Tabletten

⁵ Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung war noch kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz auf dem deutschen Markt in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.



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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 9. November 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventriku



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sacubitril/Valsartan
- **Handelsname:** Entresto
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-06-15-D-940)

Modul 1

(PDF 339,10 kB)

Modul 2

(PDF 344,61 kB)

Modul 3B

(PDF 1,14 MB)

Modul 4B

(PDF 2,15 MB)

Anhang 1 zu Modul 4B

(PDF 801,61 kB)

Anhang 2 zu Modul 4B

(PDF 2,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/>

15.09.2023 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,14 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sacubitril/ Valsartan (Entresto)

Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan:

- Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 842,89 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 123,11 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 23.10.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sacubitril/Valsartan - 2023-06-15-D-940*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.10.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Oktober 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sacubitril/Valsartan**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	06.10.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	28.09.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	06.10.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	06.10.2023
vfa	06.10.2023
Proveca Pharma Limited	16.10.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Hentschke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Klebs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Riemer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Knerr-Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Lucas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Steubl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Fr. Treffler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hoppe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Proveca						
Hr. Dr. Schlüter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Müller	ja	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06.10.2023
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan / Entresto®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Seit dem 19. November 2015 ist Sacubitril/Valsartan mit dem Handelsnamen Entresto® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.

Am 26. Mai 2023 folgte die Zulassungserweiterung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat zu dieser Zulassungserweiterung am 14. Juni 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan eingereicht. Am 15. Juni 2023 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 15. September 2023 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Projekt A23-56 als Bericht Nr. 1628 veröffentlicht. Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Novartis nimmt als der für Entresto® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

1. Zieldosis von Enalapril
2. Einschluss von Patienten mit NYHA-/Ross-Klasse I
3. Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten für Sacubitril/Valsartan in Form von Granulat zur Entnahme aus Kapseln
4. Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan
5. Beobachtungsdauern und Verzerrungspotenzial
6. Herleitung der Patientenzahlen
7. Verabreichung von Sacubitril/Valsartan in Form von Filmtabletten bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg

Verbrauch von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von < 40 kg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.</i></p>	
<p>Zieldosis von Enalapril</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die maximale Tagesdosis in der Studie PANORAMA-HF mit 20 mg deutlich niedriger gelegen habe als die maximal empfohlene Tagesdosis von 40 mg gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) zur chronischen Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter (1).</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Empfehlung der Leitlinie zur pädiatrischen Herzinsuffizienz die Dosisempfehlung für pädiatrische Patienten mit Hypertonie widerspiegelt und daher als Off-Label-Empfehlung bei der pädiatrischen Herzinsuffizienz zu werten ist. In der Fachinformation zu Enalapril werden keine Dosisempfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz gemacht (siehe Fachinformation zu Enalapril AbZ 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg Tabletten (2)):</p> <p><i>„Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie sind begrenzt. [...] Die Dosierung sollte gemäß den Erfordernissen des Patienten angepasst werden, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.4).“ (2)</i></p>	<p>Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist das Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz noch nicht in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.</p> <p>Die Maximaldosis beträgt 20 mg Enalapril täglich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dem gegenüber steht die Dosisempfehlung von Enalapril für die Behandlung von Erwachsenen mit Herzinsuffizienz. Bei diesen gilt gemäß Fachinformation bereits eine Dosis von 20 mg als die „übliche Erhaltungsdosis“ zur Behandlung von Herzinsuffizienz: <i>„Kommt es nach Einleitung einer Therapie mit Enalapril bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, sollte die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg gesteigert werden.“</i> (2)</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Zieldosis von Enalapril in Höhe von 20 mg/Tag auch in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit erwachsenen Herzinsuffizienz-Patienten als die übliche Dosis eingesetzt wurde. Mit Ausnahme der ersten RCT, der kleinen Studie CONSENSUS bei Herzinsuffizienz-Patienten mit NYHA-Klasse IV (3), wurde in allen großen Endpunktstudien mit Enalapril bei Herzinsuffizienz eine Zieldosis von zweimal täglich 10 mg Enalapril angestrebt (4-10). In der Studie CONSENSUS wurde eine Zieldosis von 2 x 20 mg Enalapril pro Tag angestrebt; diese wurde jedoch nur bei 22 % der Teilnehmer (n = 28) erreicht; die mittlere erreichte Tagesdosis betrug 18,4 mg (3). Die Studie SOLVD (10), die in einem der Studie PARADIGM-HF (6) vergleichbaren Patientenkollektiv einen lebensverlängernden Effekt des ACE-Hemmers nachgewiesen hat, und alle weiteren großen Endpunktstudien mit Enalapril bei Herzinsuffizienz haben jeweils eine Zieldosis von zweimal 10 mg Enalapril pro Tag angestrebt (4-9). Die höchste mittlere Enalapril-Tagesdosis wurde in der Studie PARADIGM-HF erreicht (18,9 mg) (6); sie war höher als die in der Studie SOLVD (16,6 mg) (10) bzw. der Studie CONSENSUS (18,4 mg) erreichten Dosierungen (3).</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus wurde für die Anwendung von Enalapril zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz basierend auf dem EU-geförderten LENA-Projekt (Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents) kürzlich eine positive Opinion durch das CHMP erteilt (11). Da die Zulassung durch die europäische Kommission zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erteilt wurde, ist keine Fachinformation mit einer Dosisempfehlung für Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz verfügbar. In den zugrunde liegenden Studien zum LENA-Projekt betrug die Zieldosis von Enalapril jedoch ebenfalls 20 mg pro Tag (12, 13).</p> <p>Zudem beruht die Zulassung von Entresto® für die pädiatrische Indikation auf der Studie PANORAMA-HF, in der im Vergleichsarm eine Zieldosis für Enalapril von 20 mg pro Tag eingesetzt wurde. Diese Dosierung war also für die EMA in der vorliegenden Indikation adäquat.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist daher die in der PANORAMA-HF-Studie angewendete Zieldosis für Enalapril von 20 mg pro Tag angemessen.</p>	
<p>Einschluss von Patienten mit NYHA/Ross-Klasse I</p> <p>Das IQWiG merkt weiterhin an, dass in der Panorama-HF-Studie auch Patienten mit einer NYHA-Ross-Klasse I an Baseline eingeschlossen waren. Diese Patienten leiden definitionsgemäß unter einer asymptomatischen Herzinsuffizienz und sind somit vom Anwendungsgebiet für Sacubitril/Valsartan nicht umfasst (Wortlaut der Fachinformation: „Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“ (14, 15)</p>	<p><u>Studie PANORAMA-HF</u></p> <p>Laut Einschlusskriterien musste eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion vorliegen, definiert als eine LVEF ≤ 45 % oder LVFS ≤ 22,5 %. Zudem mussten die Kinder und Jugendlichen altersabhängig eine Krankheitsschwere gemäß NYHA - oder Ross-Klasse im Bereich ≥ 2 aufweisen. Kinder ab 6 Jahren, die zum Zeitpunkt des Screenings eine NYHA-Klasse I aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden, unter der Bedingung dass zu einem früheren Zeitpunkt eine Einstufung in die Klasse ≥ II vorlag.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt waren, wie im Dossier angegeben, zu Studienbeginn (Baseline-Visite) 16 % der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen von einer asymptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA/Ross-Klasse I) betroffen, davon wurden 13,2 % in der Studie mit Sacubitril/Valsartan behandelt und 18,5 % mit Enalapril.</p> <p>Das Methodenpapier (Version 7.0) (16) erlaubt in Abschnitt 9.1.1 <i>Kriterien für den Einschluss von Studien</i> einen Erfüllungsgrad von 80 % hinsichtlich der Einschlusskriterien für jeweils den Interventions- und den Vergleichsarm. Dies trifft auf die für das Dossier analysierte Zielpopulation der PANORAMA-HF-Studie zu: Im Interventionsarm erfüllten 86,8 % der Patienten das Kriterium der symptomatischen Herzinsuffizienz und im Vergleichsarm 81,5 % (insgesamt 84 % der im Dossier dargestellten Zielpopulation).</p> <p>Zudem wird die NYHA/Ross-Einteilung auch vom G-BA als nicht hinreichend trennscharf für die Abbildung von Symptomen und Folgekomplikationen der Herzinsuffizienz beurteilt (17).</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist es somit vertretbar, die Zielpopulation einschließlich der verhältnismäßig kleinen (weniger als 20 % an der Gesamtpopulation) Gruppe von Patienten mit NYHA/Ross-Klasse I auszuwerten.</p>	<p>Die zulassungsrelevante Population umfasst Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche bis 17 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.</p>
<p>Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten für Sacubitril/Valsartan in Form von Granulat zur Entnahme aus Kapseln</p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Dossierbewertung, dass für Sacubitril/Valsartan vom pU keine Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Jahrestherapiekosten in der Darreichungsform als Granulat bei einem Körpergewicht von < 40 kg gemacht werden.</p>	<p><u>Therapiekosten</u></p> <p>Gemäß Fachinformation von Sacubitril/Valsartan sind die Filmtabletten nicht für die Kinder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg geeignet. Für diese Patientengruppe wird das Granulat als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novartis möchte im Zuge dieser Stellungnahme die Herleitung der Jahrestherapiekosten basierend auf den Arzneimittelkosten von Sacubitril/Valsartan in der Darreichungsform als Granulat zur Entnahme aus Kapseln nachliefern. Die entsprechenden aktualisierten Kosten sind im Anhang zu dieser Stellungnahme in Tabelle 1 und Tabelle 2 unter dem Abschnitt 1 zu finden.</p>	<p>Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von über 40 kg stehen zwei Darreichungsformen des Kombinationsarzneimittels Sacubitril/Valsartan zur Verfügung: Granulat und Filmtabletten. Da nur mit den Filmtabletten die genaue Dosierung gemäß Fachinformation erreicht werden kann, werden zur Kostenberechnung dieser Patientengruppe die Filmtabletten herangezogen.</p>
<p>Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan</p> <p><u>1. Hintergrund zur Studie PANORAMA-HF</u></p> <p>Da die pädiatrische Herzinsuffizienz eine seltene Erkrankung ist, haben die meisten Ärzte in der Primärversorgung wenig praktische Erfahrung mit dem klinischen Bild und der Behandlung (18). Hinzu kommt, dass das klinische Bild der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern je nach Alter stark variiert und sich vom klinischen Bild bei Erwachsenen unterscheidet (18). Häufig wird eine beginnende Herzinsuffizienz übersehen und stattdessen werden Diagnosen für gastrointestinale Infektionen oder Atemwegserkrankungen gestellt, was zu einer verzögerten adäquaten Behandlung, oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, führt (19). Eine frühzeitige Diagnose und eine effektive Behandlung stellen daher bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Herausforderung dar (18).</p> <p>Die Entwicklung therapeutischer Strategien ist aufgrund der heterogenen Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz herausfordernd; zudem besteht die Schwierigkeit, ausreichend pädiatrische Patienten für große randomisierte klinische Studien zu rekrutieren (20). Wegen der fehlenden Evidenz basieren aktuelle Leitlinien-Empfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz überwiegend auf der Extrapolation von Ergebnissen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sind neben Sacubitril/Valsartan ausschließlich die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril sowie Digitalisglykoside zugelassen.</p> <p>Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.</p> <p>Derzeit liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz vor.</p> <p>Die vorliegende Evidenz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ist insgesamt limitiert. Die deutsche S2k Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“ wurde seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Die Aussagen in der besagten Leitlinie sowie der Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus Studien mit Erwachsenen und die angewendeten Dosierungen befinden sich im Off-Label-Bereich (1).</p> <p>In Anbetracht der hohen Krankheitslast der pädiatrischen Herzinsuffizienz sowie der fehlenden zugelassenen Arzneimittel besteht somit ein hoher Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit speziell für Kinder in klinischen Studien nachgewiesen ist.</p> <p>Obwohl die Herzinsuffizienz bei Kindern selten auftritt, hat sich Novartis entschieden, mit der PANORAMA-HF-Studie die für die Zulassung größte randomisierte klinische Studie bei der Kinderherzinsuffizienz durchzuführen und in dieser Studie Daten zum Direktvergleich mit dem Therapiestandard entsprechend der Leitlinien (ACE-Hemmer/Enalapril) zu generieren. Damit stehen klinische Daten der Evidenzstufe 1b zur Verfügung, was bei Kinderindikationen oft nicht der Fall ist.</p> <p><u>2. Eignung von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Beratung vom 24.02.2022 hatte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt (17). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gibt der G-BA an, dass der direkte Vergleich zwischen Sacubitril/Valsartan und dem ACE-Hemmer Enalapril als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptabel erscheine (17).</p> <p>Laut IQWiG-Nutzenbewertungsbericht hat der G-BA für die vorliegende Fragestellung unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 dann jedoch Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Damit entspräche die im Dossier gezeigte Studie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen</p>	<p>Herzinsuffizienz die leitlinienbasierten Therapieoptionen von Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz grundsätzlich übernommen werden. Dabei können ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralokortikoid-rezeptor-Antagonisten sowie Digitalisglykoside zum Einsatz kommen. Insbesondere Digitalisglykoside werden nachrangig empfohlen und kommen lediglich als zusätzliche Reservemittel infrage, wenn Patientinnen und Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie erheblich symptomatisch bleiben.</p> <p>Insgesamt stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungs-überschreitenden Anwendung von Arzneimitteln der oben genannten Wirkstoffklassen bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlt bisher hinreichende Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.</p> <p>Captopril ist zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz zugelassen und wird in der Versorgung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz regelhaft eingesetzt.</p> <p>Bei dem Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem ACE-Hemmer Enalapril handelt es sich um eine neu zugelassene Behandlungsoption für Kinder (ab Geburt) und Jugendliche mit Herzinsuffizienz. Der Wirkstoff Enalapril als kindergerechte Darreichungsform wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. November 2023).</p> <p>Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie, sodass die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Novartis möchte darauf hinweisen, dass Enalapril (als: Aqumeldi®) am 14.09.2023 vom CHMP in der Indikation „<i>AQUMELDI is indicated for the treatment of heart failure in children from birth to less than 18 years</i>“ (Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern von Geburt an bis zum achtzehnten Lebensjahr) zur Zulassung in Europa empfohlen wurde (11). Es ist daher davon auszugehen, dass noch vor dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Entresto® eine Zulassung von Aqumeldi® in der geeigneten Indikation durch die Europäische Kommission erfolgen wird, und Enalapril aus Sicht von Novartis somit wieder eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung darstellen könnte. Damit könnten auch die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie PANORAMA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><u>3. Ableitung eines Zusatznutzens für Sacubitril/Valsartan</u></p> <p>In Tabelle 13 (Seite I.33) der Dossierbewertung stellt das IQWiG einen signifikanten Vorteil von Sacubitril/Valsartan beim Auftreten von SUE für Erkrankungen des Nervensystems fest. Gleichzeitig merkt das IQWiG an, bei den vorgelegten SUE-Auswertungen seien „im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst“ worden. Novartis hat im Rahmen der Stellungnahme zusätzliche Analysen zu SUE und Studienabbrüchen aufgrund von UE geliefert, in denen UE/SUE, die auf der Grunderkrankung Herzinsuffizienz beruhen, zusätzlich herausgerechnet wurden, um auf die Anmerkungen des IQWiG zu reagieren und diese Endpunkte beurteilbar zu machen (siehe Tabellen unter Abschnitt 2 des Anhangs zu dieser Stellungnahme). Hier zeigt sich</p>	<p>Studien noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.</p> <p>Demensprechend wird auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der zugelassenen Wirkstoffe für das Anwendungsgebiet Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z.B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für beide Endpunkte auf der Gesamtebene kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Zur Prüfung der Konsistenz dieses Effektes wurde die Nutzenbewertung der Erwachsenen herangezogen. Hier zeigt sich bei den SUE für Erkrankungen des Nervensystems ebenfalls ein Trend zu Gunsten von Sacubitril/Valsartan (RR = 0,88; 95 %-Konfidenz-Intervall [0,75; 1,04]; p-Wert: 0,145) (siehe Tabelle 7 im Anhang zu dieser Stellungnahme).</p> <p>Aus Sicht von Novartis kann aus den festgestellten signifikanten Unterschieden beim Auftreten von SUE für Erkrankungen des Nervensystems daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren aber mindestens geringen Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril abgeleitet werden.</p>	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE)</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE/SUE Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Erkrankungen des Nervensystems (SUE)</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan- im Vergleich zum Enalapril-Arm.</p> <p>Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril vor. Ein Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan ist damit nicht belegt.</p>
<p>Beobachtungsdauern und Verzerrungspotenzial</p> <p>Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich als niedrig, auf Endpunktebene für die meisten Endpunkte, ausgenommen Gesamtmortalität, allerdings als hoch. In der Begründung dazu werden hauptsächlich drei Punkte angeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Severity [PGI-S] und Patient Global Impression of Change [PGI-C]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL]) 	<p>Die Behandlungsdauer, entweder mit Sacubitril/Valsartan oder Enalapril, betrug in der Studie 52 Wochen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, der als Global-Rank-Endpunkt erhoben wurde und den Endpunkt Mortalität sowie verschiedene Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Weitere Endpunkte einschließlich der Kategorien Nebenwirkungen wurden erhoben.</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>würden insgesamt hohe Anteile (PGI-S/PGI-C: ca. 25 %, PedsQL: ca. 30 %) von Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt oder das schlechtestmögliche Ereignis angenommen.</p> <p>2. Für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Ereignisse sei es unklar, ob dieser auch nach einem Therapieabbruch in allen Operationalisierungen weiter erhoben worden sei, bei gleichzeitig hohem Anteil an Therapieabbrechern (20 % vs. 25 %).</p> <p>3. Aufgrund der Betrachtung von 52 Behandlungswochen ergäben sich als Folge der ersten beiden Punkte individuelle Beobachtungsdauern, die der pU nicht vorlegt, und folglich für die Ergebnisse aller Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Um das Verzerrungspotenzial der Endpunkte differenzierter bewerten zu können, möchte Novartis deshalb insbesondere die Punkte 2 und 3 adressieren und dafür zusätzliche Information zur Verfügung stellen.</p> <p>Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz-Ereignisse werden vom IQWiG Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen herangezogen:</p>	<p><i>Schwere Herzinsuffizienzereignisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - „UNOS¹-Status 1A für Herztransplantation“ - „VAD²/ECMO³/mechanische Beatmung/intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich“ - „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ - „Gesamthospitalisierung“ <p>Für die oben genannten Endpunkte, die schwere Herzinsuffizienzereignisse darstellen, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Symptomatik: PGIS, PGIC</i></p> <p>Der Endpunkt „Symptomatik“ wurde mittels PGIS⁴ bzw. PGIC⁵ erhoben. Für beide Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen PedsQL⁶ bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt. Für jüngere Kinder wurde die elternberichtete Version des Fragebogens eingesetzt.</p>

¹ UNOS = United Network of Organ Sharing

² VAD = Ventricular Assist Device

³ ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

⁴ PGIS = Patient Global Impression of Severity

⁵ PGIC = Patient Global Impression of Change

⁶ PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand • VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <p>Für alle drei Endpunkte werden im Dossier statistische Auswertungen vorgelegt, die generell individuelle Beobachtungsdauern berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse, negativ binomiale Regression mit Offset).</p> <p>Außerdem wurden die Patienten nach einem Therapieabbruch weiter nachbeobachtet (21):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienprotokoll (S. 74) (21): <i>"If permanent discontinuation of study treatment occurs and the patient/parents/guardians have not withdrawn consent, the patient should NOT be considered withdrawn from the study."</i> • Studienprotokoll (S. 77) (21): <i>"Patients who prematurely discontinue the investigational treatment will remain in the study and should undergo all the assessments illustrated in Table 6-2."</i> (Table 6-2 ist hierbei das grafisch dargestellte Visitenschema.) • Studienprotokoll (S. 83), Fußnote zur Treatment Discontinuation Visit (Part 2) (21): <i>"TD = Study treatment discontinuation and patient continues study visits;"</i> 	<p>Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.</p> <p>Beim Endpunkt PedsQL zeigen sich weder in der patienten- noch in der elternberichteten Version statistisch signifikante Unterschiede im Sacubitril/Valsartan- gegenüber dem Enalapril-Arm.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu den Vorgaben des Studienprotokolls werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Informationen aus dem Stellungnahmeverfahren, sowie der nachgereichten Daten zu den Beobachtungsdauern, wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwere Herzinsuffizienzereignisse, SUEs, Abbruch wegen UEs,</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Studienprotokoll (S. 116) (21): <i>"All efforts should be made to collect all information including vital status for all patients at the 52 week visit, or the last on-treatment assessment visit for the USM impacted patients."</i> <p>Dabei sollten neue Medikationen und alle unerwünschten Ereignisse als minimale Daten gemäß dem regulären geplanten Visitenschema erfasst werden:</p> <p>Studienprotokoll (S. 74 – 75) (21): <i>"After study treatment discontinuation, the following minimum data should to be collected at clinic visits or via telephone visits:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>new / concomitant treatments</i>• <i>adverse events/serious adverse events"</i> <p>Eine Erhebung von unerwünschten Ereignissen schließt definitionsgemäß folgende Endpunkte ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Schwere Herzinsuffizienz-Ereignisse• SUE• Abbruch aufgrund UE• Angioödem (PT, UE)• Hyperkaliämie (PT, SUE)• Hypotonie (PT, SUE)• Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUE)	<p>Angioödem, Hyperkaliämie, Hypertonie und Erkrankungen des Nervensystems als niedrig bewertet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Einteilung in die schlechtestmögliche Kategorie erfolgt ausschließlich dann, wenn trotz der beabsichtigten Nachbeobachtung fehlende Werte auftreten. Zitat Studienprotokoll (S. 116, Kapitel 9.4.3. Handling of missing values/censoring/discontinuations): "<i>Patients will be classified into the worst possible category, based on available and retrievable information for the patient.</i>"</p> <p>Es werden Therapieabbrecher also mindestens für diese Endpunkte nachbeobachtet. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte sind folglich nicht der Anteil an Therapieabbrechern (20 % vs. 25 %) zugrunde zu legen, sondern der Anteil an Patienten, welche die Studie vorzeitig komplett abgebrochen haben. Diese Patientenanteile sind im Dossier ausgewiesen und betragen 8,8 % (Sacubitril/Valsartan) vs. 13,0 % (Enalapril) entsprechend 16 vs. 24 Patienten.</p> <p>Zur Unterstützung dieser Punkte ist im Anhang zu dieser Stellungnahme in Abschnitt 3, Tabelle 12 die Disposition für diese verschiedenen Patientengruppen über alle randomisierten Patienten dargestellt, ergänzt um die tatsächlichen mittleren Beobachtungsdauern. Es ist zu erkennen, dass die Beobachtungsdauern für Patienten, welche die Studie komplett durchlaufen haben (Zeile 2), und Patienten, welche die Therapie abgebrochen haben, aber nicht die Studie insgesamt (Zeile 3), im Wesentlichen gleich sind. Die Beobachtungsdauern der Studienabbrecher weichen hingegen davon ab (Zeile 4).</p> <p>Berücksichtigt man die vorgelegten Auswertungen zu individuellen Beobachtungsdauern und legt man diesen geringeren Anteil an Studienabbrechern (8,8 % [Sacubitril/Valsartan] vs. 13,0 % [Enalapril]), die tatsächlich verkürzte Beobachtungsdauern aufweisen, zugrunde, so</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergibt sich für die Endpunkte schwere Herzinsuffizienz-Ereignisse, SUE, Abbruch aufgrund von UE, Angioödem (PT, UE), Hyperkaliämie (PT, SUE), Hypotonie (PT, SUE), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUE) ein niedriges Verzerrungspotenzial.</p>	
<p>Herleitung der Patientenzahlen</p> <p>Im Nutzenbewertungsbericht beschreibt das IQWiG auf Seite II.9, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen eine Population von Geburt an bis zum achtzehnten Lebensjahr berücksichtigt worden sei, obwohl dies nicht der Zulassung entspreche. In Modul 3 (S. 45 oben) ist beschrieben, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen nur Patienten im Alter zwischen einem und 18 Jahren herangezogen wurden (22). Es wurden unter Nutzung der Jahresprävalenzen nur Patienten herangezogen, die im relevanten Kalenderjahr noch mindestens für einen Tag 17 lang Jahre alt sind und damit für die Behandlung entsprechend der Zulassung in Frage kommen.</p> <p>In der Folge kritisiert das IQWiG auf Seite II.9 und II.10 die Heranziehung des M2Q-Kriteriums, da Patienten mit späten Diagnosen im Kalenderjahr damit keine zwei Diagnosen aufweisen könnten. Es ist richtig, dass bei einem kleinen Anteil der inzidenten Patienten die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass bei diesen noch eine zweite Diagnose kodiert werden kann. Eine patientenindividuelle Nachverfolgung hätte eines weiteren Datenjahres bedurft. Besonderer Wert auf das Vorliegen des M2Q-Kriteriums in zwei unterschiedlichen Quartalen des Jahres wurde auch deshalb gelegt, da die Zulassung nur für die chronische Herzinsuffizienz gegeben ist und akute Ereignisse somit abzugrenzen sind.</p>	<p><u>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Aufgrund verschiedener Unsicherheiten bei der Bestimmung der Patientenzahlen ist insgesamt von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG führt auf Seite II.10 an, dass durch die unterschiedliche Kodierung der Schweregrade der Kinder mit Hilfe der Ross-Klassifikation bzw. der NYHA-Klassifikation eine Unterschätzung der Patientenzahlen auftreten kann, da nur die NYHA-Klasse im ICD-10 kodiert werden kann. Bei der Herleitung der Obergrenze wurden alle Schweregrade der Herzinsuffizienz berücksichtigt einschließlich aller Kodierungen, die keinen Schweregrad enthalten.</p> <p>Das IQWiG beschreibt auf Seite II.10 und II.11, dass die globale Herzinsuffizienz, bei der auch immer eine Linksherzinsuffizienz vorliegt, nicht berücksichtigt worden sei. Nach den Novartis vorliegenden Kodiervorgaben (23) soll im Falle einer globalen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Kodierung einer globalen Herzinsuffizienz auch immer zusätzlich die Kodierungen der Linksherzinsuffizienz erfolgen („Bei einer globalen Herzinsuffizienz kommen die Schlüsselnummern I50.02!-I50.05! nicht zur Anwendung. Es ist in diesem Fall die Schlüsselnummer I50.01 in Kombination mit einer Schlüsselnummer aus I50.1- zur Angabe des Stadiums der Herzinsuffizienz anzugeben.“).</p> <p>Ferner wurden laut IQWiG auf Seite II.10 die Kardiomyopathien nicht berücksichtigt. Da das Produkt nicht zur Behandlung von Kardiomyopathien per se zugelassen ist, wurde nur das Vorliegen einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion berücksichtigt.</p> <p>Das IQWiG führt auf Seite II.10 und II.11 an, dass bei der Bestimmung der Obergrenze auch Patienten herangezogen wurden, bei denen keine symptomatische Herzinsuffizienz vorlag (NYHA I). Hier ist zu ergänzen, dass an dieser Stelle auch alle Patienten berücksichtigt wurden, bei</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen keinerlei Kodierung des Schweregrades vorlag. Dadurch kommt es zu einer Überschätzung der potenziellen Patientenzahl.</p> <p>Das IQWiG hebt auf Seite II.11 die Aufteilung der Herzinsuffizienz in Formen der reduzierten und der erhaltene Ejektionsfraktion basierend auf einer japanischen Studie hervor. Die Datenlage ist nach Kenntnis von Novartis hierzu leider sehr beschränkt. Allerdings liegen die in der japanischen Studie (24) erhobenen Anteile im Rahmen dessen, was bei der Herzinsuffizienz der Erwachsenen bekannt ist (S. 31, Modul 3 des Dossiers (25)).</p>	
<p>Verabreichung von Sacubitril/Valsartan in Form von Filmtabletten bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pU für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg ausschließlich Angaben zum Verbrauch auf Basis von Tabletten mache, obwohl gemäß Fachinformation die Dosierstärke auch bei einem Körpergewicht von ≥ 40 kg in Form von Granulat verabreicht werden könne.</p> <p>Aus Sicht von Novartis kann die Fachinformation zu den Entresto® Filmtabletten so interpretiert werden, dass für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von < 40 kg ausschließlich das Granulat in Frage kommt:</p> <p><i>„Entresto Filmtabletten sind nicht für Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg geeignet. Für diese Patienten ist Entresto Granulat verfügbar.“</i> (14)</p> <p>In der Fachinformation zum Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln steht:</p>	<p>Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von über 40 kg stehen zwei Darreichungsformen des Kombinationsarzneimittels Sacubitril/Valsartan zur Verfügung: Granulat und Filmtabletten. Da nur mit den Filmtabletten die genaue Dosierung gemäß Fachinformation erreicht werden kann, werden zur Kostenberechnung dieser Patientengruppe die Filmtabletten herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Für Patienten, die mehr als 40 kg wiegen, können Entresto Filmtabletten verwendet werden.“ (15)</i></p> <p>Eine Verabreichung von Sacubitril/Valsartan in Form von Granulat bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg ist demnach nicht explizit ausgeschlossen. Novartis ist jedoch der Ansicht, dass die Fachinformation so interpretiert werden kann, dass Entresto® Filmtabletten in der Regel für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg in Frage kommen. Die Verabreichung von Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg sieht Novartis als Ausnahmefälle an, welche daher nicht in der Herleitung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt wurden.</p>	

Verbrauch von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von < 40 kg

Das IQWiG führt an, dass der gewichtsabhängige Verbrauch von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von < 40 kg höher ausfallen kann als vom pU angegeben. Als Begründung wird angegeben, dass das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren laut den Mikrozensusdaten des statistischen Bundesamtes 11,6 kg betrage. Novartis hat im Gegensatz dazu für die Untergrenze des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen in dieser Gewichtsklasse den Verbrauch eines 12 Monaten alten Mädchens mit einem Gewicht von 7,67 kg (unterste Perzentile gemäß den Referenzperzentilen für das Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus der KiGGS-Studie (26)) zugrunde gelegt.

Im Folgenden wird erläutert, warum das Vorgehen im Dossier für die Herleitung der Untergrenze des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von < 40 kg von Novartis gewählt wurde.

Laut dem Template der Dossier-Vorlage von Modul 3 soll der Verbrauch pro Gabe ggf. als Spanne angegeben werden. Die Verabreichung von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen richtet sich gemäß Fachinformation nach dem Körpergewicht (15). Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 40 kg sollen als Erhaltungstherapie 3,1 mg pro kg Körpergewicht verabreicht werden (15). Für die Obergrenze des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 40 kg hat Novartis ein Körpergewicht von 39,99 kg zugrunde gelegt:

- 39,99 kg × 3,1 mg/kg Körpergewicht = 124 mg

Für die Untergrenze ist zu berücksichtigen, dass das Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan nur Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr umfasst (15). Da für eine Untergrenze aus Sicht von Novartis

Gemäß Fachinformation von Sacubitril/Valsartan sind die Filmtabletten nicht für die Kinder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg geeignet. Für diese Patientengruppe wird das Granulat als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Verbrauch

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacubitril/Valsartan GEK	Kinder unter 40 kg KG				
	3,1 mg/kg KG*= 36 mg**	72 mg	6 x (6 mg/ 6 mg)	365,0	2 190 x (6 mg/ 6 mg)
	*: Bezieht sich gemäß Fachinformation auf die Gesamtmenge von Sacubitril und Valsartan **: Für die Berechnung der Dosierung der unteren Spanne wird das durchschnittliche Körpergewicht von 1 Jährigen (11,6 kg) zugrunde gelegt.				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der kleinstmögliche Verbrauch angegeben werden sollte, wurde das Gewicht eines Mädchens im Alter von 12 Monaten gemäß der unterste Perzentile laut den Referenzperzentilen für das Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus der KiGGS-Studie herangezogen (26). Dieses Körpergewicht beträgt 7,67 kg. Die Untergrenze des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 40 kg ergibt sich daher wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• $7,67 \text{ kg} \times 3,1 \text{ mg/kg Körpergewicht} = 23,78 \text{ mg}$ <p>Die Spanne des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 40 kg beträgt demnach 23,78 mg – 124 mg.</p> <p>Berechnet man den Verbrauch von Sacubitril/Valsartan anhand der Angabe des IQWiG für Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 11,6 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes, so lässt sich feststellen, dass das Ergebnis innerhalb der angegebenen Spanne von Novartis liegt und somit von dieser abgedeckt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• $11,6 \text{ kg} \times 3,1 \text{ mg/kg Körpergewicht} = 35,96 \text{ mg}$ <p>Ferner ist anzumerken, dass Kleinkinder mit Herzinsuffizienz häufig eine Gedeihstörung aufweisen und deshalb das Körpergewicht im Vergleich zu gesunden Kindern geringer ausfallen kann (1). Um auch sehr leichte Kinder im Alter von einem Jahr bei der Berechnung des Verbrauchs zu berücksichtigen, ist es aus Sicht von Novartis angemessen, das Gewicht eines 12 Monaten alten Mädchens in Höhe von 7,67 kg für die Untergrenze des Verbrauchs anzusetzen. Bei der Angabe des IQWiG würde aus Sicht von Novartis der Verbrauch von Sacubitril/Valsartan</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>überschätzt, da Kinder mit einem Gewicht von < 11,6 kg und damit einem geringerem Verbrauch nicht berücksichtigt würden, obwohl diese von der Zielpopulation umfasst sind.</p> <p>Die Angabe des pU zur Untergrenze des Verbrauchs von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 40 kg ist somit aus Sicht von Novartis plausibel.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

1. Rickers C, Läer S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. AWMF-Register Nr. 023/006 Klasse: S2k. 2015 [Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/023-006.html>].
2. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Enalapril AbZ 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg Tabletten. Stand: Juli 2020. 2020.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
4. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10.
5. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):107-14.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
7. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
8. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, Komajda M, Jaarsma W, Bobbio M, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18(1):57-66.
9. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35.
10. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(5):293-302.
11. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation): Aqumeldi - enalapril maleate. 14 September 2023. 2023.
12. Ethicare GmbH. Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children With Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy (LENA-WP08). 2016 [Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02652728?term=Orodispersible%20Minitablet>]

- [ts%20of%20Enalapril%20in%20Children%20With%20Heart%20Failure%20Due%20to%20Dilated%20Cardiomyopathy%20\(LENA-WP08\)&rank=1.](#)
13. Ethicare GmbH. Orodispersible Minitablets of Enalapril in Young Children With Heart Failure Due to Congenital Heart Disease (LENA-WP09). 2016 [Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02652741?term=Orodispersible%20Minitablets%20of%20Enalapril%20in%20Young%20Children%20With%20Heart%20Failure%20Due%20to%20Congenital%20Heart%20Disease%20\(LENA-WP09\)&rank=1](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02652741?term=Orodispersible%20Minitablets%20of%20Enalapril%20in%20Young%20Children%20With%20Heart%20Failure%20Due%20to%20Congenital%20Heart%20Disease%20(LENA-WP09)&rank=1)].
 14. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
 15. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.
 16. IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-443. Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. 2022.
 18. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013;29(12):1535-52.
 19. Watanabe K, Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. Pediatr Clin North Am. 2020;67(5):889-901.
 20. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, Esmaeili A, Schranz D. Pediatric heart failure therapy: why beta1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? Transl Pediatr. 2019;8(2):127-32.
 21. Novartis. Clinical Trial Protocol CLCZ696B2319: Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to <18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction. Version 07. 2021.
 22. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sacubitril/Valsartan (Entresto®) - Modul 3 B. Kinder und Jugendliche mit chronischer Herzinsuffizienz. Stand: 14.06.2023. 2023 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6702/2023_06_14_Modul3B_Sacubitril_Valsartan.pdf].
 23. BfArM. ICD-10-GM Version 2023. Kapitel IX: Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99). Sonstige Formen der Herzkrankheit. 2023 [Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-i30-i52.htm>].
 24. Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Heart failure with preserved ejection fraction in children: hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. Circ J. 2013;77(9):2375-82.

25. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sacubitril/Valsartan (Entresto®) - Modul 3 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Stand: 21.12.2015. 2015 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21_Modul3A_Sacubitril-Valsartan.pdf].
26. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013. p. 31.

Anhang

1. Nachlieferung von Informationen zu Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

a. Modul 3, Abschnitt 3.3.3: Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Sacubitril/Valsartan)	6,1 mg/6,4 mg Kapsel, 60 St.	25,04 € ^a	22,50 [2,00 ^c ; 0,54 ^d] €
	15,18 mg/16,07 mg Kapsel, 60 St.	45,60 € ^a	42,24 [2,00 ^c ; 1,36 ^d] €
Entresto® Filmtabletten (Sacubitril/Valsartan)	24 mg/26 mg (50 mg), 196 St.	455,98 € ^b	436,39 [2,00 ^c ; 17,59 ^d] €
	49 mg/51 mg (100 mg), 196 St.	455,98 € ^b	436,39 [2,00 ^c ; 17,59 ^d] €
	97 mg/103 mg (200 mg), 196 St.	455,98 € ^b	436,39 [2,00 ^c ; 17,59 ^d] €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, St.: Stück a: Preisangaben im Vergleich zum Dossier ergänzt, da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments noch keine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis bestand b: Preisangabe gegenüber den Angaben des Dokuments basierend auf dem aktuellen Stand der Lauer Taxe (15.09.2023) aktualisiert c: Rabatt der Apotheke nach §130 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 Euro pro Packung (laut GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) d: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1b, Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 5 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer (laut GKV-Finanzstabilisierungsgesetz)			

b. Modul 3, Abschnitt 3.3.5: Angaben zu Jahrestherapiekosten

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacubitril/Valsartan	<u>Zielpopulation:</u> Kinder < 40 kg	391,02 – 2.039,23 ^a	0	0	391,02 – 2.039,23 ^a
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 40 kg < 50 kg	3.250,66 ^b	0	0	3.250,66 ^b
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 50 kg	1.625,33 ^b	0	0	1.625,33 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
a: Preisangaben im Vergleich zum Dossier ergänzt, da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis bestand					
b: Preisangaben aktualisiert gegenüber den Angaben des Dossiers basierend auf dem aktuellen Stand der Lauer Taxe (15.09.2023)					

Anmerkung zu Tabelle 2:

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten basierend auf Filmtabletten (Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg) wurde bereits im Dossier gezeigt. Die Preise wurden lediglich an den aktuellen Stand der Lauer Taxe angepasst (15.09.2023).

Zur Herleitung der Jahrestherapiekosten für Kinder mit einem Körpergewicht < 40 kg wurde ausschließlich die Darreichungsform als Granulat zur Entnahme aus Kapseln zugrunde gelegt, da Filmtabletten für diese Kinder gemäß Fachinformation nicht geeignet sind (14).

Es stehen zwei unterschiedliche Kapseldosierungen zur Verfügung (siehe Tabelle 1): Kapseln mit 10 Granulatkörnern (15,18 mg/16,07 mg Kapsel) und Kapseln mit 4 Granulatkörnern (6,1 mg/6,4 mg Kapsel). Ein Granulat Korn weist dabei eine Masse von 3,125 mg Sacubitril/Valsartan auf.

Für die Berechnung der Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Kindern mit einem Körpergewicht < 40 kg wurde die wirtschaftlichste Packung mit 10 Granulatkörnern pro Kapsel sowie die Untergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient in mg zugrunde gelegt (17.357,21 mg; siehe Tabelle 3-19 in Modul 3). Für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten wurde ebenfalls die wirtschaftlichste Packung mit 10 Granulatkörnern pro Kapsel und entsprechend die Obergrenze des Jahresverbrauchs in mg zugrunde gelegt (90.520,00 mg; siehe Tabelle 3-19 in Modul 3)

Die Berechnung der Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Kinder mit einem Körpergewicht < 40 kg wurde wie folgt durchgeführt:

Untergrenze:

$$\bullet \quad [42,24 \text{ €} \div (3,125 \text{ mg} \times 10 \times 60)] \times 17.357,21 \text{ mg} = 391,02 \text{ €}$$

Preis pro mg Entresto®
Granulat zur Entnahme
aus Kapseln mit 10
Granulatkörnern und 60
Kapseln pro Packung

Untergrenze des
Jahresverbrauchs pro
Patient (siehe
Tabelle 3-19 in
Modul 3)

Obergrenze:

$$\bullet \quad [42,24 \text{ €} \div (3,125 \text{ mg} \times 10 \times 60)] \times 90.520,00 \text{ mg} = 2.039,23 \text{ €}$$

Preis pro mg Entresto®
Granulat zur Entnahme
aus Kapseln mit 10
Granulatkörnern und 60
Kapseln pro Packung

Obergrenze des
Jahresverbrauchs pro
Patient (siehe
Tabelle 3-19 in
Modul 3)

2. Nachlieferung von Informationen zu Modul 4, Auswertungen zu Nebenwirkungen

a. Liste der ausgeschlossenen krankheitsspezifischen Preferred Terms (PT)

Anmerkung: Rot markierte PT wurden im ersten Schritt ausgeschlossen. Im zweiten Schritt wurden gelb markierte PT zusätzlich als Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

Table 3: Liste der ausgeschlossenen krankheitsspezifischen PT

SOC	PT	LCZ696	Enalapril
Cardiac disorders	Arrhythmia	1 (0.5 %)	3 (1.6 %)
Cardiac disorders	Arrhythmia supraventricular	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Atrial thrombosis	0 (0 %)	2 (1.1 %)
Cardiac disorders	Atrioventricular block complete	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Bradycardia	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Cardiac arrest	1 (0.5 %)	4 (2.2 %)
Cardiac disorders	Cardiac disorder	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Cardiac failure	23 (12.6 %)	22 (12 %)
Cardiac disorders	Cardiac failure acute	2 (1.1 %)	4 (2.2 %)
Cardiac disorders	Cardiac failure congestive	4 (2.2 %)	3 (1.6 %)
Cardiac disorders	Cardiac tamponade	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Cardiac ventricular thrombosis	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Cardiomyopathy	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Congestive cardiomyopathy	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Myocarditis	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Pulseless electrical activity	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Supraventricular tachycardia	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Tachycardia	1 (0.5 %)	0 (0 %)
Cardiac disorders	Ventricular dysfunction	0 (0 %)	1 (0.5 %)
Cardiac disorders	Ventricular tachycardia	3 (1.6 %)	1 (0.5 %)

b. Vergleich der SUE-Tabellen: Originalergebnisse aus dem Dossier vs. SUE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen PT

Tabelle 4: SUE nach SOC und PT (Original aus dem Dossier)

SOC PT	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD	CSZ p-value
Any serious adverse event	68 (37.4 %)	61 (33.2 %)	1.20 [0.78;1.85] 0.399	1.13 [0.85;1.49] 0.400	0.04 [-0.06;0.14] 0.399	0.529
Cardiac disorders	36 (19.8 %)	33 (17.9 %)	1.13 [0.67;1.91] 0.652	1.10 [0.72;1.69] 0.652	0.02 [-0.06;0.10] 0.652	0.712
Cardiac failure	23 (12.6 %)	22 (12.0 %)	1.07 [0.57;1.99] 0.843	1.06 [0.61;1.83] 0.843	0.01 [-0.06;0.07] 0.843	0.892
Gastrointestinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226
Infections and infestations	20 (11.0 %)	19 (10.3 %)	1.07 [0.55;2.08] 0.837	1.06 [0.59;1.93] 0.837	0.01 [-0.06;0.07] 0.837	0.886
Nervous system disorders	4 (2.2 %)	12 (6.5 %)	0.32 [0.10;1.02] 0.054	0.34 [0.11;1.03] 0.055	-0.04 [-0.08;0.00] 0.041	0.044
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226

Tabelle 5: SUE nach SOC und PT (krankheitsspezifische PT ausgeschlossen)

SOC PT	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD	CSZ p-value
Any serious adverse event	57 (31.3 %)	53 (28.8 %)	1.13 [0.72;1.76] 0.600	1.09 [0.80;1.49] 0.600	0.03 [-0.07;0.12] 0.600	0.683
Cardiac disorders	11 (6.0 %)	14 (7.6 %)	0.78 [0.34;1.77] 0.554	0.79 [0.37;1.70] 0.554	-0.02 [-0.07;0.04] 0.553	0.578
Gastrointestinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226
Infections and infestations	20 (11.0 %)	19 (10.3 %)	1.07 [0.55;2.08] 0.837	1.06 [0.59;1.93] 0.837	0.01 [-0.06;0.07] 0.837	0.886
Nervous system disorders	4 (2.2 %)	12 (6.5 %)	0.32 [0.10;1.02] 0.054	0.34 [0.11;1.03] 0.055	-0.04 [-0.08;0.00] 0.041	0.044
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226

Tabelle 6: SUE nach SOC und PT (krankheitsspezifische PT ausgeschlossen; Sensitivitätsanalyse)

SOC PT	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD	CSZ p-value
Any serious adverse event	57 (31.3 %)	52 (28.3 %)	1.16 [0.74;1.81] 0.523	1.11 [0.81;1.52] 0.523	0.03 [-0.06;0.12] 0.522	0.541
Cardiac disorders	11 (6.0 %)	12 (6.5 %)	0.92 [0.40;2.15] 0.851	0.93 [0.42;2.05] 0.851	-0.00 [-0.05;0.04] 0.851	0.897
Gastrointestinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226
Infections and infestations	20 (11.0 %)	19 (10.3 %)	1.07 [0.55;2.08] 0.837	1.06 [0.59;1.93] 0.837	0.01 [-0.06;0.07] 0.837	0.886
Nervous system disorders	4 (2.2 %)	12 (6.5 %)	0.32 [0.10;1.02] 0.054	0.34 [0.11;1.03] 0.055	-0.04 [-0.08;0.00] 0.041	0.044
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (5.5 %)	5 (2.7 %)	2.08 [0.70;6.21] 0.189	2.02 [0.70;5.80] 0.190	0.03 [-0.01;0.07] 0.180	0.226

Tabelle 7: SUE nach SOC (Nervous system disorders) aus der PARADIGM-Studie

SUE nach SOC	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD
Nervous system disorders	246 (5.9%)	280 (6.6%)	0.88 [0.73;1.05] 0.145	0.88 [0.75;1.04] 0.145	-0.01 [-0.02;0.00] 0.145

c. Vergleich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE: Originalergebnisse aus dem Dossier vs. unter Ausschluss von krankheitsspezifischen PT

Tabelle 8: Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD	CSZ p-value
Any adverse event leading to study drug discontinuation	20 (11.0 %)	21 (11.4 %)	0.96 [0.50;1.84] 0.898	0.96 [0.54;1.71] 0.898	-0.00 [-0.07;0.06] 0.898	0.924

Tabelle 9: UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT

SOC PT	LCZ696	Enalapril
Cardiac disorders	13 (7.1 %)	12 (6.5 %)
Bradycardia	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Cardiac arrest	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Cardiac failure	7 (3.8 %)	11 (6.0 %)
Cardiac failure acute	1 (0.5 %)	1 (0.5 %)
Cardiac failure congestive	2 (1.1 %)	0 (0.0 %)
Cardiac ventricular thrombosis	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Ventricular dysfunction	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0 %)	2 (1.1 %)
Abdominal pain upper	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Vomiting	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
General disorders and administration site conditions	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)
Chest pain	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Death	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)

SOC PT	LCZ696	Enalapril
Sudden death	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatobiliary disorders	2 (1.1 %)	0 (0.0 %)
Hepatic function abnormal	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatomegaly	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Investigations	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatic enzyme increased	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hyperkalaemia	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Rhabdomyolysis	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Nervous system disorders	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)
Brain injury	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Cerebral infarction	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Renal and urinary disorders	1 (0.5 %)	1 (0.5 %)
Renal failure	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Renal impairment	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)
Cough	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hypoxia	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Respiratory distress	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)

SOC PT	LCZ696	Enalapril
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0 %)	2 (1.1 %)
Angioedema	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Dermatitis allergic	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Vascular disorders	1 (0.5 %)	1 (0.5 %)
Circulatory collapse	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hypotension	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)

Tabelle 10: Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (krankheitsspezifische PT ausgeschlossen)

SOC PT	LCZ696	Enalapril	OR	RR	RD	CSZ p-value
Any adverse event leading to study drug discontinuation	10 (5.5 %)	11 (6.0 %)	0.91 [0.38;2.21] 0.842	0.92 [0.40;2.11] 0.842	-0.00 [-0.05;0.04] 0.842	0.892

Tabelle 11: UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT (krankheitsspezifische PT ausgeschlossen)

SOC PT	LCZ696	Enalapril
Cardiac disorders	2 (1.1 %)	1 (0.5 %)
Bradycardia	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Cardiac arrest	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Cardiac ventricular thrombosis	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0 %)	2 (1.1 %)
Abdominal pain upper	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Vomiting	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
General disorders and administration site conditions	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)
Chest pain	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Death	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Sudden death	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatobiliary disorders	2 (1.1 %)	0 (0.0 %)
Hepatic function abnormal	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatomegaly	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Investigations	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hepatic enzyme increased	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hyperkalaemia	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Rhabdomyolysis	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Nervous system disorders	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)

SOC PT	LCZ696	Enalapril
Brain injury	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Cerebral infarction	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Renal and urinary disorders	1 (0.5 %)	1 (0.5 %)
Renal failure	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Renal impairment	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5 %)	2 (1.1 %)
Cough	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hypoxia	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)
Respiratory distress	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0 %)	2 (1.1 %)
Angioedema	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Dermatitis allergic	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Vascular disorders	1 (0.5 %)	1 (0.5 %)
Circulatory collapse	0 (0.0 %)	1 (0.5 %)
Hypotension	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)

3. Nachlieferung von Informationen zu Modul 4, Beobachtungsdauer

Tabelle 12: Beobachtungsdauern nach Studienabbruch und Behandlungsabbruch

Study Completion	Treatment Completion	LCZ696 (n)	Enalapril (n)	Total (n)	LCZ696 Observation Time in Days Mean (SD)	Enalapril Observation Time in Days Mean (SD)	Total Observation Time in Days Mean (SD)
All	All	182 (100%)	185 (100%)	367 (100%)	365.21 (60.55)	348.63 (86.7)	356.85 (75.24)
COMPLETED	COMPLETED	145 (79.7%)	138 (74.2%)	283 (76.9%)	379.15 (28.78)	375.91 (37.56)	377.57 (33.33)
COMPLETED	DISCONTINUED	21 (11.5%)	23 (12.4%)	44 (12%)	380.67 (26.8)	372.26 (22.86)	376.27 (24.89)
DISCONTINUED	DISCONTINUED	16 (8.8%)	24 (13%)	40 (10.9%)	218.56 (100.92)	169.12 (112.19)	188.9 (109.28)

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	28.09.2023
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan Handelsname: Entresto
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. September 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Entresto) erstellte Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p> <p>Der G-BA [1] legt für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• BSC^a <p>^a Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Sacubitril/Valsartan ist seit dem 19.11.2015 als Tablette zum Einnehmen unter dem Handelsamen Entresto zugelassen.</p> <p>Die jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete lauten:</p> <p><u>Herzinsuffizienz bei Erwachsenen</u></p> <p>Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.</p> <p><u>Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen</u></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zVT vorliegt.</p> <p>Die Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden hierzu Stellung.</p>	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der unter Stellungnahme zu spezifischen Aspekten aufgeführten Unklarheiten in der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13, Z.8	<p>Korrekte Umsetzung der zVT</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p>„Der zulassungskonforme Einsatz von Enalapril hätte im Rahmen von BSC demnach nur bei Patientinnen und Patienten erfolgen sollen, bei denen Enalapril bedarfsgerecht zur Symptomkontrolle bei einer Hypertonie indiziert gewesen wäre. In der gesamten Studienpopulation der Studie PANORAMA-HF weisen allerdings nur < 10 % der Patientinnen und Patienten eine Hypertonie in ihrer Krankheitsgeschichte auf. Die in der Studie PANORAMA-HF eingesetzte Therapie mit Enalapril stellt daher keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ [2]</p> <p>Laut pharmazeutischem Unternehmer (pU) hat der G-BA im Rahmen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24. Februar 2022 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT bestimmt. Darüber hinaus gibt der G-BA laut pU in Rahmen der Niederschrift an, dass der direkte Vergleich zwischen Sacubitril/Valsartan und dem ACE-Hemmer Enalapril als Umsetzung der zVT akzeptabel erscheine [3]. Wenngleich sich das Alter der Patientenpopulation und die Art der Herzinsuffizienz zwischen dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Anwendungsgebiet in</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei wurden ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralo-kortikoidrezeptor-Antagonisten und Digitalisglykoside als geeignete mögliche Komparatoren eingestuft, die im Rahmen einer Studie als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Dies erforderte eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zu Verfahrensbeginn im Juni 2023 zu Best Supportive Care geändert wurde.</p> <p>Mit den zugelassenen und bereits in der Versorgung regelhaft eingesetzten Wirkstoffen Captopril und Enalapril stehen zwei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz etablierte Therapieoptionen zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Beratung geringfügig unterscheiden [3], ergeben sich hieraus keine Änderungen für die zVT.</p> <p>Unter Berücksichtigung leitlinienbasierter Empfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz folgt der pU in seiner Studie PANORAMA-HF der Empfehlung des G-BA.</p> <p>Gemäß der beiden Zulassungsbehörden EMA und FDA besitzt Enalapril eine Zulassung für Hypertonie, Herzinsuffizienz und asymptotische linksventrikuläre Dysfunktion [4, 5]. Darüber hinaus empfiehlt die derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche SK2-Leitlinie (023-006: Chronische Herzinsuffizienz) den Einsatz in der eben genannten Indikation [6]. In Europa gilt die Zulassung ab einem Gewicht von 20 Kilogramm (ca. 6. Lebensjahr). In den USA hat Enalapril dagegen bereits eine Zulassung ab dem 2. Lebensmonat mit einer Dosierung von 0,08 mg/kg KG, einmal am Tag, bis zu einer Maximaldosis von 0,58 mg/kg KG bzw. einer Tagesdosis von 40 mg [5].</p> <p>Die S2k-Leitlinie empfiehlt ACE-Hemmstoffe zur Therapie von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion. Weiterhin wird darin in Form des Expertenkonsensus der Leitlinienkommission der Einsatz von Enalapril auch bei Früh- und Neugeborenen als off-label Therapie empfohlen [6].</p>	<p>Der Wirkstoff Enalapril wurde erst kürzlich als kindergerechte Darreichungsform zugelassen; Enalapril war allerdings bereits vor der Zulassung in der zulassungsüberschreitenden Anwendung Teil des Therapiestandards im Anwendungsgebiet und wird daher trotz der erst kürzlich erfolgten Zulassung aufgrund der im Anwendungsgebiet bereits etablierten Anwendung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und angesichts der fehlenden Evidenz für die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Wirkstoffe in der pädiatrischen Herzinsuffizienz, liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV für eine Benennung der anderen in der Leitlinie zur zulassungsüberschreitenden Anwendung empfohlenen Wirkstoffe nicht vor, und es ist es sachgerecht Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Zuge der zVT-Bestimmung befragten Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) kommen für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat zu dem Schluss, dass in Anlehnung an die guten Studien bei Erwachsenen die Therapieempfehlungen (darunter auch ACE-Hemmer) für Kinder übernommen werden können. Im Säuglingsalter empfiehlt die Expertenkommission eine Anwendung von ACE-Hemmern (darunter auch Enalapril) aufgrund besonders schlechter Evidenz und erhöhten Risiken jedoch nicht [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Basierend auf der Zulassung, dem in der SK2-Leitlinie empfohlenen Einsatz, der Rückmeldung der Fachgesellschaften und dem sehr geringen Anteil an Patientinnen und Patienten unter einem Jahr (2,4 %), empfiehlt die Novo Nordisk Pharma GmbH die Berücksichtigung von Enalapril als zVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V*. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2023.
3. Novartis Pharma GmbH, *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr - Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 B*. 2023.
4. Europäische Arzneimittel-Agentur, *Enalapril: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2003.
5. Food and Drug Administration, *TABLETS VASOTEC® (ENALAPRIL MALEATE)*. 2014.
6. Rickers, C., et al., *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz*. AWMF-Register Nr. 023/006, 2015(Klasse: S2k).

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.10.2023
Stellungnahme zu	Sacubitril-Valsartan – Entresto® (2023-06-15-D-940)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.09.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sacubitril/Valsartan im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Sacubitril/Valsartan wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2023a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erhalten (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2023b). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz zur der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes und chronischer Herzinsuffizienz mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>Des Weiteren läuft zur Zeit das Verfahren zur Indikationserweiterung für Empagliflozin zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Procedure number EMEA/H/C/002677/II/0076).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Sacubitril/Valsartan.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023a). Entresto - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved October 5, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023b). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved October 5, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). IQWiG Berichte Nr. 1628 - Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved October 5, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6706/2023-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacubitril-Valsartan_D-940.pdf

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	06. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan, Entresto® (chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr) (2023-06-15-D-940)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Sacubitril/Valsartan (Entresto®) für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Gegenstand der Dossierbewertung ist die Zulassung zur Behandlung der chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr [1].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) vertreibt den Wirkstoff Mavacamten (CAMZYOS®), der für die Anwendung bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) zugelassen ist [2].</p> <p>BMS möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Sacubitril/Valsartan im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Fragen im Indikationsgebiet geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom pU die Studie PANORAMA-HF vorgelegt [3].</p> <p>Die Studie PANORAMA-HF ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril, unter Berücksichtigung leitlinienbasierter Empfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde im Beratungsgespräch des pU mit dem G-BA vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gibt der G-BA darüber hinaus an, dass der direkte Vergleich zwischen Sacubitril/Valsartan und dem ACE-Hemmer Enalapril als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptabel erscheine (G-BA, 24. Februar 2022) [4]. Die vom G-BA im Juni 2023 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: Best Supportive Care [5].</p> <p>Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weicht der pU von der Festlegung der</p>	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8 – I.11	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und zieht eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dem Vorgehen des pU wird aufgrund der Ausführungen des Bundessozialgerichtes zum Urteil vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) nicht gefolgt, da laut Urteil Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist und somit grundsätzlich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V in Betracht kommen [6].</p> <p>Die Recherche des vom G-BA beauftragten IQWiG beruht auf dem Stand von Juni 2023 und berücksichtigt daher noch nicht das aus der Sicht von BMS entscheidende seit dem 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVG). Dies stellt das Vorgehen bezüglich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln (Off-Label-Use) als zweckmäßige Vergleichstherapie klar: <i>“... Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Gemeinsame Bundesausschuss</i></p>	<p>6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei wurden ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralo-kortikoidrezeptor-Antagonisten und Digitalisglykoside als geeignete mögliche Komparatoren eingestuft, die im Rahmen einer Studie als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</i></p> <p><i>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</i></p> <p><i>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</i></p> <p><i>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</i></p> <p><i>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende</i></p>	<p>des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Dies erforderte eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zu Verfahrensbeginn im Juni 2023 zu Best Supportive Care geändert wurde.</p> <p>Mit den zugelassenen und bereits in der Versorgung regelhaft eingesetzten Wirkstoffen Captopril und Enalapril stehen zwei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz etablierte Therapieoptionen zur Verfügung.</p> <p>Der Wirkstoff Enalapril wurde erst kürzlich als kindergerechte Darreichungsform zugelassen; Enalapril war allerdings bereits vor der Zulassung in der zulassungsüberschreitenden Anwendung Teil des Therapiestandards im Anwendungsgebiet und wird daher trotz der erst kürzlich erfolgten Zulassung aufgrund der im Anwendungsgebiet bereits etablierten Anwendung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und angesichts der fehlenden Evidenz für die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Wirkstoffe in der pädiatrischen Herzinsuffizienz, liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV für eine Benennung der anderen in der Leitlinie zur zulassungsüberschreitenden Anwendung empfohlenen Wirkstoffe nicht vor, und es ist es sachgerecht Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. ...“ [7].</i></p> <p>Unter Berücksichtigung der gesetzgeberischen Klarstellung in Form des in Kraft getretenen ALBVVG und gemäß der Kriterien zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfo sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes lautet damit aus Sicht von BMS die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan im geplanten Anwendungsgebiet, der Behandlung zur Behandlung der chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr, wie folgt:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe und sollte Enalapril als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschließen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. 2023. *Fachinformation Entresto® Filmtabletten (Sacubitril/Valsartan)*. Stand Juni 2023. URL <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024108> [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]
2. European Medicines Agency (EMA). *EPAR Product Information*. Stand 07.08.2023. URL [CAMZYOS; INN-mavacamten \(europa.eu\)](#) [zuletzt aufgerufen am 26.09.2023]
3. Novartis Pharma GmbH. *Sacubitril/Valsartan (Entresto®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B*. URL [2023_06_14_Modul4B_Sacubitril_Valsartan.pdf \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]
4. Novartis Pharma GmbH. *Sacubitril/Valsartan (Entresto®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3B*. [2023_06_14_Modul3B_Sacubitril_Valsartan.pdf \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]
5. G-BA Homepage. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/ Valsartab. Zweckmäßige Vergleichstherapie*. URL [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan \(Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, ≥ 1 Jahr\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Dossierbewertung Sacubitril/Valsartan (Entresto®): – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-56 Stand 15.09.2023*. URL [A23-56 - Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]
7. *Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG)*. URL [Bundesgesetzblatt Teil I - Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln - Bundesgesetzblatt](#) [zuletzt aufgerufen am 21.09.2023]

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.10.2023
Stellungnahme zu	Sacubitril/ Valsartan
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2023 eine Nutzenbewertung zu Sacubitril/Valsartan (Entresto) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sacubitril/Valsartan ist zugelassen für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best Supportive Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorlägen. Die vom Hersteller eingereichte doppelblinde RCT zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril wird vom IQWiG nicht herangezogen, da dort die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen, verweist jedoch darauf, dass Sacubitril/Valsartan das erste Arzneimittel ist, dessen Anwendung bei Kindern mit einer chronischen Herzinsuffizienz zugelassen ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Proveca Pharma Limited

Datum	06.10.2023
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Vorgangsnummer 2023-06-15-D-940 IQWiG-Bericht Nr. 1628 Version 1.0 vom 07.09.2023
Stellungnahme von	<i>Proveca Pharma Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.09.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Entresto®).</p> <p>Proveca Pharma Limited (im Folgenden Proveca) erhielt am 14.09.2023 durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) eine positive Empfehlung für die Erteilung einer „<i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>“ (PUMA) für Enalapril (Aqumeldi®), einen ACE-Inhibitor in kindgerechter Darreichungsform zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahren. Mit der Zulassung durch die Europäische Kommission wird im November 2023 gerechnet. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Proveca nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG (IQWiG-Bericht Nr. 1628 Version 1.0 vom 07.09.2023).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkungen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Laut des Nutzendossiers des pharmazeutischen Unternehmers hatte der G-BA in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.02.2022 für das Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1]. Unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) – nach dem Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im <i>off-label-use</i> auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, grundsätzlich nicht als zVT im engeren Sinne des § 2</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei wurden ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralo-kortikoidrezeptor-Antagonisten und Digitalisglykoside als geeignete mögliche Komparatoren eingestuft, die im Rahmen einer Studie als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V in Betracht kommen – wurde die zVT auf Best Supportive Care (BSC) geändert.</p> <p>Laut der Dossierbewertung des IQWiG kommen im Rahmen von BSC krankheitsspezifische Therapien nicht bzw. nicht mehr regelhaft in Betracht [2]. Für das IQWiG stellt somit, die in der Studie PANORAMA-HF eingesetzte Therapie mit Enalapril keine Behandlung im Sinne von BSC dar und folglich wird die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Die Festlegung der zVT als BSC durch den G-BA und das Vorgehen des IQWiG mit der zVT BSC wird kritisch gesehen. Nach Auffassung von Proveca ist die zVT für Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion auch weiterhin eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die <i>off-label</i>-Therapie mit Enalapril in Verbindung mit einer patientenindividuellen <i>Add-on</i>-Begleittherapie stellt eine leitlinienkonforme und hinreichende Umsetzung der zVT dar.</p> <p>Die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene folgt, empfiehlt ACE-Inhibitoren, wie z. B. Enalapril und Captopril als Erstlinientherapie, gefolgt von ACE-Inhibitoren in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten [3]. Eine explizite Zulassung von Enalapril im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen lag zwar zum Zeitpunkt der Dossierbewertung von Sacubitril/Valsartan nicht vor, jedoch entspricht die Anwendung von</p>	<p>R) kamen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Dies erforderte eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zu Verfahrensbeginn im Juni 2023 zu Best Supportive Care geändert wurde.</p> <p>Mit den zugelassenen und bereits in der Versorgung regelhaft eingesetzten Wirkstoffen Captopril und Enalapril stehen zwei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz etablierte Therapieoptionen zur Verfügung.</p> <p>Der Wirkstoff Enalapril wurde erst kürzlich als kindergerechte Darreichungsform zugelassen; Enalapril war allerdings bereits vor der Zulassung in der zulassungsüberschreitenden Anwendung Teil des Therapiestandards im Anwendungsgebiet und wird daher trotz der erst kürzlich erfolgten Zulassung aufgrund der im Anwendungsgebiet bereits etablierten Anwendung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und angesichts der fehlenden Evidenz für die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Wirkstoffe in der pädiatrischen Herzinsuffizienz, liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV für eine Benennung der anderen in der Leitlinie zur zulassungsüberschreitenden Anwendung empfohlenen Wirkstoffe nicht vor, und es ist es sachgerecht Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Enalapril einer leitlinienkonformen und im Versorgungsalltag etablierten Behandlung.</p> <p>Aus Sicht von Proveca kann der ACE-Inhibitor Captopril als arzneimittelrechtlich zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird [4]. Diese Einschätzung findet sich in der S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls wieder [3].</p> <p>Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) und des damit neu ergänzten § 6 Absatz 2 der Arzneimittel-Nutzenverordnung im Juli 2023 wird dem G-BA die Möglichkeit gegeben, ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als Bestandteil der zVT zu bestimmen.</p> <p>Proveca geht daher davon aus, dass die zVT mit Beschlussfassung des G-BA wieder zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert wird. Untermauert wird diese Annahme durch den Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Im genannten Verfahren wurde die ursprünglich vom G-BA bestimmte zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe lt. Angaben im Dossier) mit Verweis auf das BSG-Urteils für die Nutzenbewertung neu bestimmt. Mit Beschluss vom 21.09.2023</p>	

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde bezugnehmend auf das ALBVVG erneut eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA als zVT festgelegt [5].</p> <p>Fazit:</p> <p>Nach Auffassung von Proveca ist die zVT für Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Diese zVT entspricht dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse und spiegelt die Versorgungsrealität der Patienten wider.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 B. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6702/2023_06_14_Modul3B_Sacubitril_Valsartan.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6706/2023-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacubitril-Valsartan_D-940.pdf.
3. Rickers C, Lärer S, Diller G, Janousek J, Hoppe U, Mir T, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006I_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
4. AbZ-Pharma GmbH (1995): Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg). [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_TrG.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sacubitril/Valsartan (D-940)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Oktober 2023

von 10:00 Uhr bis 10:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Hentschke

Herr Dr. Klebs

Herr Dr. Wasmuth

Herr Dr. Riemer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Knerr-Rupp

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

Frau Dr. Lucas

Herr Steubl

Angemeldete Teilnehmende der **Firma Proveca GmbH:**

Herr Dr. Schlüter

Frau Dr. Müller

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

Frau Treffler

Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmender des **Lungenzentrums Ulm:**

Herr Wöhrle

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Sacubitril/Valsartan, neues Anwendungsgebiet, Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion ab einem Alter von einem Jahr. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. September 2023 und die hierzu eingegangenen Stellungnahmen zum einen von Novartis Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, der diesen Wirkstoff in den Verkehr gebracht hat, dann von Novo Nordisk Pharma GmbH, von Boehringer Ingelheim, von Bristol-Myers Squibb und von Proveca Pharma Ltd. sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH müssten anwesend sein Herr Hentschke, Herr Dr. Klebs, Herr Dr. Wasmuth und Herr Dr. Riemer, für Novo Nordisk Pharma GmbH Frau Dr. Knerr-Rupp, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Herr Steubl, für Proveca GmbH Herr Dr. Schlüter und Frau Dr. Müller, für Bristol-Myers Squibb Frau Treffler und Frau Dr. Hoppe sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Novartis?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde ich übernehmen, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Wasmuth. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zuerst ganz herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich möchte kurz unser heutiges Team vorstellen: ganz rechts Herr Uwe Riemer aus der Medizin, zu meiner Linken Herr Hentschke aus der Statistik, für Fragen zum Dossier Herr Klebs an meiner rechten Seite, und mein Name ist Timo Wasmuth. Ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers verantwortlich.

Heute geht es, Sie haben es schon gesagt, um Sacubitril-Valsartan. Der Handelsname ist Entresto, und Entresto ist schon seit 2015 zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen zugelassen und hat dort einen Zusatznutzen erhalten. Seit Mai 2023 ist Entresto nun zusätzlich für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz zugelassen, und das in einer kindgerechten Formulierung. Die genaue Indikation ist die chronische symptomatische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern ab einem Jahr. Diese Kinder sind sehr schwer krank. Häufig haben sie die Herzinsuffizienz wegen angeborener Herzfehler. Das Herz ist also zu schwach, um ausreichend Blut in den Körper zu pumpen. Das heißt, wichtige Organe, Muskeln, andere Gewebe können nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Oft müssen diese Kinder langfristig behandelt werden.

Bis vor kurzem gab es noch kein Arzneimittel, das speziell für diese Kinder zugelassen war. Das bedeutet – und Sie kennen das von anderen Indikationen in der Pädiatrie –, die Behandlung musste häufig Off-Label erfolgen. Die Annahmen zur Wirksamkeit wurden aus Studien mit erwachsenen Patienten extrapoliert. Das heißt, die Evidenzlage und die Optionen für diese kleine Patientenpopulation waren sehr eingeschränkt.

Ich möchte heute gerne drei Punkte ansprechen. Zunächst: Was zeichnet unsere Zulassungsstudie, die PANORAMA-HF-Studie aus? Zu welchen Ergebnissen führte die Studie? Drittens: Welchen Mehrwert und welchen Nutzen haben die neu zugelassenen Entresto-Kapseln für die Kinder? Zum ersten Punkt, die PANORAMA-HF-Studie:

Das ist die größte Studie bei Kindern mit Herzinsuffizienz. Wir haben hier umfassende Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten geschaffen. Die Studie ist prospektiv, randomisiert, aktiv kontrolliert. Es wurden 375 Kinder über 52 Wochen beobachtet. Auf dieser Studie beruht die Zulassung von Entresto, und wir haben hier Entresto direkt mit Enalapril verglichen.

Zum zweiten Punkt, zu den Ergebnissen dieser Studie: Sowohl Entresto als auch Enalapril sind wirksame Behandlungen der Herzinsuffizienz bei Kindern. Das sieht man in den Studiendaten. Wir sehen zudem ein gutes Sicherheitsprofil von Entresto. Einerseits hat deshalb die EMA aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses Entresto für Kinder mit Herzinsuffizienz zugelassen, andererseits hat das IQWiG einen signifikanten Vorteil von Entresto beschrieben. Den Vorteil sah das IQWiG darin, dass schwerwiegende UE für das Nervensystem seltener auftraten. Aus Sicht von Novartis kann aus diesen festgestellten signifikanten Unterschieden ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für Entresto gegenüber Enalapril abgeleitet werden.

Zum dritten Punkt, zum Mehrwert der neu zugelassenen Entresto-Kapseln speziell für die Kinder: Wir haben für Entresto zwei Darreichungsformen: für ältere Kinder eine Tablette, und speziell für kleine Kinder haben wir Kapseln entwickelt. Aus diesen Kapseln kann ein Granulat entnommen und auf weiche Nahrung gestreut werden. Damit ist die Einnahme für kleine Kinder sehr einfach. Wir haben auch die gewichtsabhängige Dosierung speziell an einer pädiatrischen Population geprüft. Die EMA hat deshalb die neue Darreichungsform speziell für Kinder ab einem Jahr, also auch für sehr kleine Kinder, zugelassen. Damit steht mit Entresto eine zugelassene Behandlungsoption für diese schwerkranken Kinder zur Verfügung.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Die Zulassungsstudie, die PANORAMA-HF-Studie, ist die bisher größte, prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie bei Kindern mit Herzinsuffizienz. Es handelt sich um ein Krankheitsbild mit einem hohen Leidensdruck für die Kinder. Sie bekommen zu wenig Sauerstoff, sie haben Atemnot und sind schon bei wenig Bewegung überfordert. Dadurch werden sie schnell müde, sind oft bettlägerig, haben Entwicklungsstörungen bis hin zu einer erhöhten Mortalität. Wir haben hier neue Evidenz geschaffen. Entresto ist eine wirksame und sichere Therapieoption mit einer altersgerechten, gewichtsabhängigen Dosierung und Darreichungsform.

Das IQWiG hat diese Evidenz bewertet und beim Auftreten von SU und SUE für Erkrankungen des Nervensystems einen signifikanten Vorteil von Entresto gegenüber Ende Enalapril beschrieben. Aus unserer Sicht kann deshalb aus diesem signifikanten Unterschied ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für Entresto gegenüber Enalapril abgeleitet werden. – Vielen Dank, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wasmuth, für diese Einführung. Ich schaue sofort in die Runde. Fragen? Anmerkungen von den Bänken, von der Patientenvertretung? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ja, vielen Dank. – Ich wollte zunächst klarstellen, dass wir in der Dossierbewertung auftragsgemäß gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bewertet, also letztlich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sacubitril gegenüber Enalapril getroffen haben. Wir haben die Studie auftragsgemäß bewertet, weil das der Wunsch des G-BA war, und die Ergebnisse und die signifikanten Effekte auf Endpunktebene dargestellt. Wir haben in diesem Zuge einige Unsicherheiten beschrieben, die jetzt vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme größtenteils adressiert wurden. Das betraf zum Beispiel die Tatsache, dass im Dossier ursprünglich keine Auswertungen zu UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vorlagen. Das haben Sie jetzt adressiert. Vielen Dank dafür.

Sie haben auch Beobachtungsdauern geliefert, die für einige Endpunkte unklar waren. Dennoch ist ein Aspekt für uns weiterhin unklar geblieben, der zwar im Endeffekt nur Relevanz für das Verzerrungspotenzial hat, den ich dennoch noch einmal ansprechen möchte. Es geht

darum, wie genau die schweren Herzinsuffizienz-Ereignisse nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Das betrifft insbesondere die drei Komponenten UNOS-Status und Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne Hospitalisierung. Wir haben verstanden, dass die UE, die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Therapieabbruch vollständig nachbeobachtet wurden. Aber für diese drei Komponenten, die die schweren Herzinsuffizienz-Ereignisse abbilden, ist aus unserer Sicht noch unklar, welche Nachbeobachtungen nach Therapieabbruch dort stattgefunden haben, und das hat, wie gesagt, hier eine Konsequenz für das Verzerrungspotenzial. Auch wenn wir dort keine Effekte sehen, wäre das der Punkt, den ich heute gerne noch erfragen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer macht das? Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde Herr Hentschke bei uns übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Hentschke.

Herr Hentschke (Novartis): Es ist so, dass das der primäre Endpunkt der Studie ist, und es ist zusätzlich so, dass alle Auswertungen, die da gemacht worden sind, logischerweise in die UE-Bewertung einfließen. Wir müssen die allein deshalb erfassen, weil wir sie in der standardmäßigen UE-Bewertung darstellen müssen, nicht in der, bei der man die Krankheitsereignisse herausrechnet. Das ist eine Sache. Zum Zweiten war es der primäre Endpunkt. Die meisten dieser Dinge waren ereignisbezogen. Das heißt, sie sind auch bis zum Ende der Studie über 52 Wochen nachbeobachtet und selbstverständlich erhoben worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Preukschat, zufrieden oder Nachfrage?

Frau Preukschat: In Ordnung, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen bitte. – Keine. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich habe auch nichts. Das, was ich zu den nachgereichten Unterlagen auf dem Zettel hatte, hat Frau Preukschat gerade abgefragt. Dann war es das schon, meine Herren von Novartis. Herr Wasmuth, wollen Sie noch mal drei Takte zusammenfassen? Es gibt nicht viel zusammenzufassen, sondern nur auf das Eingangsstatement Bezug zu nehmen. Dann können wir das schon beenden. Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Dann möchte ich es auch kurz machen und darauf hinweisen, dass wir speziell für diese pädiatrische Population eine Studie gegenüber Enalapril vorgelegt haben und dass dieses Enalapril derweil noch eine positive Opinion bekommen hat. Frau Preukschat hat kurz angedeutet, dass die Bewertung des IQWiG noch in der alten Situation erfolgt ist, nämlich bevor die positive Opinion vom CHMP veröffentlicht wurde. Die Situation hat sich seitdem geändert. Wenn wir uns Entresto Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril anschauen, dann sehen wir diesen Vorteil für Erkrankungen des Nervensystems, der signifikant ist. Daraus haben wir den Zusatznutzen abgeleitet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir werden das zu wägen haben, und insbesondere die Frage der zVT ist die spannende Frage. Man braucht kein Rätselrater zu sein, um das am Ende des Tages zu sehen. Damit beende ich diese mündliche Anhörung. Ich bedanke mich bei den Vertretern von Novartis Pharma GmbH, den anderen pharmazeutischen Unternehmen und bei Herrn Bussilliat, dass Sie teilgenommen haben. Wir machen um 11 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Dankeschön. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B443 Sacubitril/Valsartan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Sacubitril/Valsartan

Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Für Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- Für Erwachsene im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - o Sacubitril/Valsartan vom 16. Juni 2016
 - o Dapagliflozin vom 20.05.2021
 - o Empagliflozin vom 06.01.2022
- Weitere Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet:
 - o DMP Herzinsuffizienz (Beschluss vom 19.04.2018, In Kraft getreten am: 24.08.2018)
 - o DMP Koronare Herzkrankheit (Beschluss vom 19.06.2008)
 - o Erprobungs-Richtlinie Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Beschluss vom 19.10.2017, In Kraft getreten am: 13.01.2018; letzte Änderung vom 21.02.2019, in Kraft getreten am: 04.05.2019)
 - o Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3-4) gemäß 116b SGB V (Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, ambulante Behandlungen im Krankenhaus)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sacubitril/Valsartan

Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sacubitril/Valsartan C09DX04 Entresto®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Entresto ist angezeigt für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat. Bisher zugelassenes Anwendungsgebiet: Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).
ACE-Hemmer	
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). <i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> <i>Essentielle Hypertonie, Kinder im Alter von 7 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 25 kg</i> <i>Die empfohlene Initialdosis von Benazeprilhydrochlorid ist 0,2 mg/kg (bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 10 mg). Die Dosierung sollte entsprechend der Blutdruckänderung erfolgen. Dosen über 0,6 mg/kg (oder über 40 mg täglich) wurden bei Kindern nicht untersucht. Cibacen wird nicht bei Kindern empfohlen, die unter 7 Jahren sind, keine Tabletten schlucken können oder für die keine Tablettenstärke entsprechend der kalkulierten Dosis zur Verfügung steht. Cibacen wird nicht bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml empfohlen, da hier keine ausreichenden Daten zur Dosierung vorliegen. Der Langzeiteffekt auf Wachstum und Entwicklung ist nicht untersucht worden.</i> <i>Herzinsuffizienz</i> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibacen ist bei Kindern mit kongestiver Kardiomyopathie und progressiver Niereninsuffizienz nicht belegt worden.</i> <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</i> <i>Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, soll Cibacen nicht angewendet werden bei: [...]</i> – <i>Kindern unter 7 Jahren</i> (siehe 4.2 Dosierung) (FI Cibacen® 2019/11)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Quinapril C09AA06 (Accupro®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten klinischen Studie über 8 Wochen (doppelblind für 2 Wochen mit anschließender Verlängerungsphase über 6 Wochen) mit Zieldosen von 2,5, 5, 10 und 20 mg Quinapril bei 112 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie oder hochnormalem Blutdruck konnte das primäre Studienziel (Verringerung des diastolischen Blutdrucks nach 2 Wochen) nicht erreicht werden. Beim systolischen Blutdruck (sekundäres Studienziel der Wirksamkeit) zeigte sich nur in Woche 2 für die untersuchten Dosen eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Linearität und bei der Dosierung von 20 mg Quinapril einmal täglich ein signifikanter Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe. Langzeitauswirkungen von Quinapril auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Pharmakokinetik von Quinapril wurde in einer Einzeldosisstudie (0,2 mg/kg KG) bei 24 Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 6,8 Jahren sowie in einer Studie mit Mehrfachgabe (0,016 bis 0,468 mg/kg KG) bei 38 Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 66 (Schulkinder) bzw. 98 kg (Heranwachsende) untersucht. Wie auch bei Erwachsenen wurde Quinapril schnell in Quinaprilat umgewandelt. Die Konzentration von Quinaprilat erreichte im Allgemeinen 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung ihren Höhepunkt und nahm dann wieder mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2,3 Stunden ab. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Exposition nach einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg KG vergleichbar mit der von Erwachsenen nach einer Einzeldosis von 10 mg. In der Studie bei Kindern im Schulalter und Jugendlichen mit Mehrfachgabe konnte man beobachten, dass sich die AUC- und Cmax-Werte von Quinaprilat mit zunehmender Quinapril-Dosis (Basis: mg/kg KG) linear erhöhten.</p> <p>(FI Accupro® 2021/05)</p>
<p>Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz – Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %) <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 sowie 5.2). Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, sollte die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und der Blutdrucksenkung angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. Enalapril wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte gemäß den Erfordernissen des Patienten angepasst werden, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.4). Enalapril wird nicht für Neugeborene und pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von **Enalapril bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie** liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten. Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik liegen für Kinder ab 2 Monaten vor (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Enalapril wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen. Enalapril wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Bei **pädiatrischen Patienten über 6 Jahren mit Hypertonie** liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Enalaprilmaleat vor. In einer klinischen Studie mit 110 hypertonen pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren erhielten Patienten mit einem Gewicht ≥ 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73m² und Patienten mit einem Gewicht < 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalaprilmaleat pro Tag; Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalaprilmaleat pro Tag. Die einmal tägliche Gabe von Enalaprilmaleat senkte den Mindestwert des Blutdrucks in Abhängigkeit von der Dosis. Die dosisabhängige Blutdrucksenkung von Enalaprilmaleat zeigte sich übereinstimmend in allen Subgruppen (Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit). Allerdings scheinen die niedrigsten Dosierungen von 0,625 mg bzw. 1,25 mg – entsprechend durchschnittlich 0,02 mg/kg/Tag – keine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirksamkeit zu haben. Die Maximaldosis, die untersucht wurde, war 0,58 mg/kg/Tag (bis zu 40 mg). Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

Pharmakokinetische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Eine pharmakokinetische Studie mit verschiedenen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von 2 Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07-0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und den bekannten Daten von Erwachsenen. Die Daten weisen auf eine Vergrößerung der AUC (bei Normierung auf Dosen pro Körpergewicht) mit zunehmendem Alter hin; diese Vergrößerung der AUC ist jedoch nicht zu beobachten, wenn die Daten auf die Körperoberfläche normiert werden. Im steady state betrug die mittlere effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat 14 Stunden.

(FI Enalapril Abz[®] 2020/07)

Fosinopril
C09AA09
(Fosinorm[®])

Hypertonie
– Behandlung der Hypertonie
Herzinsuffizienz
– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen **wird nicht empfohlen**. Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Fosinopril bei **hypertensiven Kindern ab 6 Jahren** vor (siehe Abschnitte 5.1, 5.2 und 4.8). Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. [...]

Nebenwirkungen: **Kinder und Jugendliche**

Daten zur Sicherheit von Fosinopril bei Kindern und Jugendlichen sind weiterhin begrenzt, es wurde nur eine Kurzzeit-Behandlung beurteilt. In einer randomisierten klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) wurden während der Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Kopfschmerzen (13,9 %), Hypotonie (4,8 %), Husten (3,6 %) und Hyperkaliämie (3,6 %), erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel (CK) (9,2 %) und erhöhte Kreatinin-Kinase-Spiegel (CK) (2,9 %). Diese erhöhten CK-Werte

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

in dieser Studie (auch wenn vorübergehend und ohne klinische Symptome) sind im Unterschied zu Erwachsenen. Die Langzeiteffekte von Fosinopril auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung mit niedriger (0,1 mg/kg KG), mittlerer (0,3 mg/kg KG) und hoher (0,6 mg/kg KG) Dosierung von Fosinopril (1 x täglich) wurde in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) **mit Bluthochdruck** oder hochnormalem Blutdruck untersucht. Am Ende der 4wöchigen Behandlung war die mittlere systolische Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels ähnlich bei Gabe von niedriger, mittlerer und hoher Dosierung von Fosinopril. Es konnte keine Dosis-Wirkung Beziehung [...] bestimmt werden. Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. [...]

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eingeschränkte pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen wurden mit einer Studie an 19 **hypertensiven Patienten** (im Alter von 6 bis 16 Jahre) generiert. Die Patienten erhielten einmalig eine Lösung mit 0,3 mg/kg KG Fosinopril. Ob die AUC und Cmax Werte für Fosinoprilat (der aktiven Form von Fosinopril) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahre vergleichbar sind mit den Werten bei Erwachsenen, die 20 mg Fosinopril erhalten, muss noch gezeigt werden. [...]

(FI Fosinorm® 2019/05)

Ramipril
C09AA05
(Delix®)

- Behandlung der Hypertonie.
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril wurden bei Kindern noch nicht nachgewiesen. [...] Es können aber **keine spezifischen Dosierungsempfehlungen** gegeben werden.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Erwachsenen,
- Konjunktivitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen,
- Tremor und Urtikaria „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten **mit Hypertonie** (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6 – 16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramipril-Dosis, um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramipril-Dosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit gesicherter Hypertonie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) beobachtet, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen[...]. Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten **mit Hypertonie** im Alter von 2 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

(FI Delix® 2021/04)

Lisinopril
C09AA03
(Lisinopril-
ratiopharm®)

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Anwendung bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-16 Jahren

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg ist die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich und bei Patienten mit mehr als 50 kg Körpergewicht 5 mg einmal täglich. Bei Patienten, die 20 bis 50 kg wiegen, sollte die Dosierung bis zu einem Maximum von 20 mg täglich individuell angepasst werden, bei Patienten mit mehr als 50 kg bis zu einem Maximum von 40 mg. Dosierungen über 0,61 mg/kg (oder mehr als 40 mg) sind bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden [...]. Bei Kindern mit einer verminderten Nierenfunktion sollte eine geringere Anfangsdosis oder ein verlängertes Dosisintervall in Betracht gezogen werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei hypertensiven Kindern, die älter als 6 Jahre sind und keine Erfahrungen in den anderen Anwendungsgebieten [...]. Die Anwendung von Lisinopril wird **bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen**. Die Anwendung von Lisinopril wird bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit schwerer Nierenschädigung ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen [...].

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Lisinopril **von hypertensiven Kindern und Jugendlichen** im Allgemeinen gut vertragen wird und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar ist.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit 115 **hypertensiven Kindern und Jugendlichen** im Alter zwischen 6 und 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal am Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck dosisabhängig, wobei sich bei Dosen von mehr als 1,25 mg eine durchgängige antihypertensive Wirksamkeit zeigte. Diese Wirkung wurde durch einen Auslassversuch bestätigt. Dabei stieg der diastolische Blutdruck bei Patienten, die

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>Placebo erhielten, um ca. 9 mmHg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.</i></p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m² untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28 %. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C_{max}-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.</i></p> <p>(FI Lisinopril-ratiopharm® 2019/07)</p>
<p>Perindopril C09AA04 (Coversum®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. [...]. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. In einer offenen, nicht-vergleichenden klinischen Studie erhielten 62 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Hypertonie und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/ 1,73 m² eine durchschnittliche Dosis von 0,07 mg/kg Perindopril. Die Dosierung wurde je nach Patientenprofil und Ansprechen des Blutdrucks bis hin zu einer maximalen Dosis von 0,135 mg/kg/Tag individuell angepasst. 59 Patienten beendeten den Studienzeitraum von drei Monaten. 36 Patienten beendeten die Verlängerung der Studie, d. h. sie wurden über mindestens 24 Monate nachbeobachtet (mittlere Studiendauer: 44 Monate). Systolischer und diastolischer Blutdruck blieben bei mit anderen Antihypertensiva vorbehandelten Patienten von Studienbeginn bis zur abschließenden Untersuchung stabil, bei therapienaiven Patienten wurde der Blutdruck gesenkt. Mehr als 75 % der Kinder hatten bei ihrer Abschlussuntersuchung sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck unterhalb des 95. Perzentils. Die Sicherheit stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril überein.</i></p> <p>(FI Coversum® 2021/10)</p>
<p>Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)</p>	<p>Behandlung von Hypertonie Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cilazapril wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Deshalb kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.</i></p> <p>(FI Dynorm® 2020/07)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Captopril
C09AA01
(Captopril AbZ®)

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril sind nicht vollständig ermittelt. Die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sollte unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis von Captopril beträgt ca. 0,3 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, weil ihre Nierenfunktion nicht der älterer Kinder und Erwachsener entspricht), sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg Captopril/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern 3-mal täglich verabreicht, Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden.

(FI Captopril® 2019/07)

AT1-Antagonisten

Valsartan
C09CA03
(Valsartan Abz®)

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Herzinsuffizienz

Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren

Die Startdosis beträgt 40 mg einmal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 35 kg und 80 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr. Die Dosis sollte auf der Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit angepasst werden. [...]

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Valsartan AbZ Filmtabletten wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit **nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarktes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.**

Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrunde liegende renale Auffälligkeiten häufig vorkommen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Valsartan und anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen und zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen können. [...]

(FI Valsartan Abz[®] 2021/05)

Candesartan
C09CA06
(Candesartan Abz)

- Behandlung von Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren.
- Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 %), wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Hypertonie im Alter von 6 bis <18 Jahren:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg einmal täglich [...]

Herzinsuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan **bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren** wurde für die Behandlung von Candesartan-AbZ Tabletten Herzinsuffizienz **nicht belegt**. Es sind keine Daten verfügbar.

Gegenanzeigen

[...] Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). [...]

Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde bei 255 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren im Rahmen einer vierwöchigen klinischen Studie zur Wirksamkeit und einer einjährigen unverblindeten Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In nahezu allen Systemorganklassen treten Nebenwirkungen bei Kindern im Häufigkeitsbereich häufig/gelegentlich auf. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar sind wie bei Erwachsenen (siehe Tabelle weiter oben), ist die Häufigkeit aller Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen höher [...]

(FI Candesartan AbZ[®] 2021/05)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Losartan
C09DA01
(Losartan Abz®)

- Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, *insbesondere Husten*, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

6 Monate bis unter 6 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Losartan bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

6 Jahre bis 18 Jahre

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosierung 25 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg. In Ausnahmefällen kann die Dosis bis maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der erreichten Blutdrucksenkung erfolgen.

Bei Patienten über 50 kg beträgt die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 100 mg einmal täglich angehoben werden. Dosierungen über 1,4 mg/kg (oder über 100 mg) täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Die Anwendung von Losartan wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe begrenzt Daten zur Verfügung stehen. [...]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Losartan regelmäßig überwacht werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt besonders dann, wenn Losartan unter anderen, die Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigenden Bedingungen (Fieber, Dehydrierung) gegeben wird. Die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern beeinträchtigt nachweislich die Nierenfunktion. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen scheint jenem von Erwachsenen ähnlich zu sein. Die Daten zur pädiatrischen Population sind begrenzt.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Hypertonie bei Kindern

Die **antihypertensive Wirkung** von Losartan wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6-16 Jahren mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² untersucht. [...] Langzeitwirkungen von Losartan auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit der antihypertensiven Therapie mit Losartan in der Kindheit auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Losartan wurde **bei 50 hypertensiven Kindern** im Alter zwischen > 1 Monat und < 16 Jahren untersucht. Es wurde eine tägliche orale Dosis von 0,54-0,77 mg Losartan/kg KG gegeben (mittlere Dosen). Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit von Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Die Ergebnisse zeigten für Losartan nach oraler Einnahme ungefähr ähnliche pharmakokinetische Parameter bei Säuglingen, Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten unterschieden sich zwischen den Altersgruppen in einem größeren Ausmaß. Diese Unterschiede waren im Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen statistisch signifikant. Die Exposition bei Säuglingen/Kleinkindern war vergleichsweise hoch.</i></p> <p>(FI Losartan Abz[®] 2019/08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm[®])</p>	<p>Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Eprosartan-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten nicht empfohlen.</i></p> <p>(FI Eprosartan-ratiopharm[®] 2020/08, Version 3)</p>
<p>Irbesartan C09CA04 (Irbesartan Hennig[®])</p>	<p>Irbesartan Hennig[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Irbesartan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. [...]</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Irbesartan wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren untersucht, die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung auf Kinder auszuweiten [...]</i></p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer randomisierten Studie, in die 318 hypertensive Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, traten in der dreiwöchigen Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen auf: Kopfschmerzen (7,9 %), Hypotonie (2,2 %), Schwindel (1,9 %) und Husten (0,9 %). Die häufigsten auffälligen Laborwerte in der 26-wöchigen unverblindeten Phase dieser Studie waren ein Anstieg des Serumkreatinins (bei 6,5 % der Kinder) und erhöhte CK-Werte (bei 2 % der Kinder). [...]</i></p> <p>(FI Irbesartan Hennig[®] 2019/02)</p>
<p>Olmesartan C09CA08 (Olmesartan-ratiopharm[®])</p>	<p>Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis unter 18 Jahre.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren</u> <i>Die empfohlene Anfangsdosis von Olmesartanmedoxomil bei Kindern von 6 bis unter 18 Jahren beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Kindern, deren Blutdruck bei dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis von Olmesartanmedoxomil auf einmal täglich 20 mg erhöht werden. Wenn eine zusätzliche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Blutdrucksenkung erforderlich ist, kann bei Kindern, die > 35 kg wiegen, die Dosis von Olmesartanmedoxomil auf maximal 40 mg erhöht werden. Bei Kindern, die < 35 kg wiegen, sollte die Dosis 20 mg nicht überschreiten.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartanmedoxomil bei Kindern zwischen 1 und 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. [...] Es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Olmesartanmedoxomil darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen und Daten in dieser Altersgruppe fehlen.

Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

Es ist nicht bekannt, ob die Wechselwirkungen bei Kindern denen der Erwachsenen ähnlich sind.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Olmesartan wurde bei 361 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren in zwei klinischen Studien beobachtet. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist, unterscheiden sich die folgenden Nebenwirkungen in ihrer Häufigkeit [...]

Das Gesamtsicherheitsprofil von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen weicht nicht signifikant von dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen ab.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 302 **Patienten mit Hypertonie** im Alter von 6 bis 17 Jahren untersucht. Olmesartanmedoxomil reduzierte den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant in einer gewichtsadaptierten dosisabhängigen Art und Weise. Olmesartanmedoxomil reduzierte den systolischen Blutdruck sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosisgruppe um jeweils 6,6 und 11,9 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. [...] Die Behandlung war bei pädiatrischen Patienten mit primärer und sekundärer Hypertonie wirksam. [...]

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Olmesartanmedoxomil wurde **bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie** im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht. Die Clearance von Olmesartanmedoxomil bei pädiatrischen Patienten war ähnlich wie bei erwachsenen Patienten, wenn das Körpergewicht entsprechend angepasst wurde. Es sind keine pharmakokinetischen Daten bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar.

(FI Olmesartan-ratiopharm® 2021/10)

Telmisartan
C09DA07
(Telmisartan
ratiopharm®)

Hypertonie

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Kardiovaskuläre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit:

- manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung in der Vorgeschichte) oder
- Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. [...] (FI Telmisartan ratiopharm® 2020/09)</p>
Betablocker	
Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva®)	<ul style="list-style-type: none"> - Essentielle Hypertonie - Chronisch stabile Angina pectoris - Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol sind nicht ausreichend. (FI Carvedilol-Teva® 2013/12)</p>
Nebivolol C07AB12 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der essentiellen Hypertonie - Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebilet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen. (FI Nebilet® 2018-10)</p>
Atenolol C07AB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen) - chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) - supraventrikuläre Arrhythmien [...] - ventrikuläre Arrhythmien [...] - arterielle Hypertonie <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Atenolol bei Kindern, daher sollte Atenolol nicht bei Kindern angewendet werden. (FI Atenolol-ratiopharm® 2021/02)</p>
Bisoprolol C07AB07	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol bei Kindern vor und die Anwendung von Bisoprolol wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.</i></p> <p>(FI Bisopropol-Ratiopharm® 2021/03)</p>
Metoprolol C07AB02 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) – tachykarde Herzrhythmusstörungen – Akutbehandlung des Herzinfarktes – [...] <p><i>[keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen]</i> (FI Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg® 2020/10)</p>
Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – tachykarde Herzrhythmusstörungen – [...] <p><i>[keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen]</i> (FI Propranolol-CT 2014/02)</p>
Sotalol C07AA07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen – Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.</i></p> <p>(FI Sotalol-ratiopharm® 2020/06)</p>
Digitalis	
Digoxin	<ul style="list-style-type: none"> – Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C01AA05
Lenoxin®

- Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Neugeborene, Kinder und pädiatrische Populationen bis zum Alter von 12 Jahren

Bei Kindern wird Digoxin nach Körpergewicht dosiert. Eine Schnelldigitalisierung ist besonders bei Säuglingen mit der Gefahr von Intoxikationserscheinungen verbunden und sollte daher nur in Notfällen durchgeführt werden.

Die zur Schnellsättigung notwendige Dosis ist innerhalb von 24 Stunden in 3 Einzeldosen im Verhältnis $\frac{1}{2} : \frac{1}{4} : \frac{1}{4}$ zu geben.

Beim Neugeborenen, insbesondere beim Frühgeborenen, ist die renale Clearance von Digoxin herabgesetzt und eine entsprechend erniedrigte Dosis muss zusätzlich zu den allgemeinen Dosierungshinweisen berücksichtigt werden. Da bei Früh- und Neugeborenen die erforderlichen Digoxin-Dosen stark schwanken können, sind besonders hier Digoxinspiegelbestimmungen zu empfehlen. [...]

Dauer der Behandlung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass diese Arzneimittel regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen werden

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Säuglingen und Kindern unterscheiden sich von denen bei Erwachsenen in verschiedener Hinsicht. Obgleich Digoxin Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und zentralnervöse Störungen bei jüngeren Patienten verursachen kann, sind dies selten die Anfangssymptome einer Überdosierung. Eher treten bei Säuglingen und Kindern Herzarrhythmien, einschließlich der Sinusbradykardie, als frühestes und häufigstes Anzeichen einer Überdosierung von Digoxin auf. [...]

Überdosierung: Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit zeigt die klinische Beobachtung an, dass eine Digoxin-Überdosis von 6 bis 10 mg bei der Hälfte der Patienten den Tod verursachte. Wenn ein Kind im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit über 10 mg Digoxin eingenommen hatte, war der Verlauf einheitlich tödlich, wenn keine Fab-Fragment-Behandlung eingeleitet wurde. Die meisten Toxizitäts-Manifestationen bei Kindern treten während oder nach der Aufsättigungsphase mit Digoxin auf. [...]

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Direkt nach der Geburt ist die renale Clearance von Digoxin vermindert und entsprechende Dosisanpassungen müssen vorgenommen werden. Dies ist besonders bei Frühgeborenen zu beachten, da die renale Clearance den Reifungsprozess der Nierenfunktion widerspiegelt. Mit Ausnahme der Periode unmittelbar nach der Geburt benötigen Kinder allgemein höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche) als Erwachsene.

(FI Lenoxin® 2019/09)

Digitoxin
C01AA0
Generisch

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern [...]

Dosierung und Art der Anwendung:

In der Pädiatrie wird als anfängliche Sättigungsdosis insgesamt etwa das Zehnfache der täglichen Erhaltungsdosis verabreicht [...]

(FI Digimerck 2020/09)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Diuretika	
Hydrochlorothiazid C03AA03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatische und renale Ödeme – Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern <p><u>Hinweis:</u> Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> HCT AAA® 25 mg Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</p> <p>(FI HCT AAA® 2020/11)</p>
Triamteren/ Hydrochlorothiazid C03EA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatogene oder nephrogen Ödeme – Chronische Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Triamteren comp.-ratiopharm® wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder</u> Über die Sicherheit der Anwendung von Triamteren comp.-ratiopharm® bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von einer Behandlung mit Triamteren comp.-ratiopharm® auszuschließen.</p> <p>(FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>
Chlortalidon C03BA04 (Hygroton®)	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – Manifeste Herzinsuffizienz – [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Hygroton bei Kindern nicht angewendet werden.</p> <p>(FI Hygroton® 2020/09)</p>
Spironolacton	<ul style="list-style-type: none"> – Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C03DA01 generisch	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Spironolacton-ratiopharm® für die Anwendung bei Säuglingen ungeeignet. Es stehen keine kontrollierten klinischen Studien zur Dosierung bei Neugeborenen und Kindern zur Verfügung. In medizinischen Leitlinien werden folgende Dosierungen empfohlen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Neugeborene: 1-2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.</i> – <i>Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre: 1-3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.</i> – <i>Jugendliche von 12 bis 18 Jahren: 50-100 mg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistentem Aszites.</i> <p><u>Art und Dauer der Anwendung</u> <i>Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.</i></p> <p>(FI Spironolacton-ratiopharm® 2020/07)</p>
Eplerenon C03DA04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (MI), – [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Es wurden keine Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz durchgeführt.</i></p> <p>(FI Eplerenon Abz® 2020/08)</p>
Torasemid C03CA04 generisch	<p>Essentielle Hypertonie Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Torasemid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Torasemid nicht angewendet werden bei:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Kindern unter 12 Jahren.</i> <p>(FI Torasemid AAA-Pharma 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten 2021/01)</p>
Piretanid	<p>Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>C03CA03 Arelix®</p>	<p>Leichte bis mittelschwere Hypertonie; bei schwerer Hypertonie in Kombination mit anderen, nicht diuretisch wirkenden Antihypertonika.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.</i></p> <p>(FI Arelix® 2020/01)</p>
<p>Xipamid C03BA10 generisch,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Kardiale, renale und hepatogene Ödeme <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Bei Kindern sollte Xipamid nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.</i></p> <p>(FI Xipamid-ratiopharm® 2020/07)</p>
<p>Furosemid C03CA01 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber - Arterielle Hypertonie <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> <i>Kinder erhalten im Allgemeinen 1 (bis 2) mg Furosemid pro kg Körpergewicht und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag.</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u> <i>Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.</i></p> <p>(FI Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten 2020/09)</p>
<p>Spirolacton + Furosemid C03EB01</p>	<p>Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Spiro comp.-ratiopharm® wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <i>Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Spiro comp.-ratiopharm® bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.</i></p> <p>(FI Spiro comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Amilorid +
Hydrochlorothiazid
C03EA4

- Hypertonie
- kardial bedingte Ödeme

Gegenanzeigen

Aufgrund fehlender Therapieerfahrung sind **Kinder von einer Behandlung mit Amilorid comp.-ratiopharm® auszuschließen.**

(FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2020/04)

If-Kanal-Hemmer

Ivabradin
C01EB17
Ivabradin-Hennig®

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die **Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin** für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren **ist nicht erwiesen.** [...]

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurde bei 116 Kindern und Jugendlichen (17 von ihnen waren 6 – < 12 Monate alt, 36 waren 1 – < 3 Jahre alt und 63 waren 3 – < 18 Jahre alt) mit chronischer Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zusätzlich zu einer optimalen Basistherapie durchgeführt. [...] Bei 69,9 % der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wurde während der Titrationsperiode von 2 bis 8 Wochen eine Herzfrequenzreduktion von 20 %, ohne Auftreten einer Bradykardie, erreicht im Vergleich zu 12,2 % in der Placebo-Gruppe (odds ratio: $E = 17,24$, 95 % CI [5,91; 50,30]). Die mittleren Ivabradin-Dosen, die zu einer 20%igen Herzfrequenzreduktion führten, waren $0,13 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich und $4,1 \pm 2,2$ mg zweimal täglich in der Alterssubgruppe der 1 – < 3jährigen, 3 – < 18jäh- rigen < 40 kg bzw. der 3 – < 18jährigen ≥ 40 kg.

Die mittlere LVEF stieg von 31,8 % auf 45,3 % im 12. Monat in der Ivabradin-Gruppe versus 35,4 % auf 42,3 % in der Placebo-Gruppe an. Die NYHA Klasse wurde bei 37,7 % der Ivabradin-Patienten versus 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch nicht signifikant.

Das Sicherheitsprofil über ein Jahr war ähnlich dem, welches bei erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben wurde.

Die Langzeiteffekte von Ivabradin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung sowie die Langzeit-Wirksamkeit der Therapie mit Ivabradin in der Kindheit zur Reduzierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ivabradin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Angina pectoris gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ivabradin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen bei Kindern im Alter von 0 bis < 6 Monaten für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gewährt.

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Das pharmakokinetische Profil von Ivabradin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz im Alter zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren ähnelt der Pharmakokinetik, welche bei Erwachsenen beschrieben wird, wenn ein Titrationsschema ausgehend von Alter und Gewicht angewendet wird.

(FI Ivabradin-Hennig® 2018-02)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-443 (Sacubitril/Valsartan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	37
Referenzen	40
Anhang	42

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	angiotensin receptor–neprilysin inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BB	beta blocker
b.p.m.	beats per minute
BTC	Bridge to candidacy
BTT	Bridge to transplantation
CABG	Coronary artery bypass graft
CCB	calcium channel blockers
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHFS	Canadian Heart Failure Society
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with defibrillator
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker
DT	Destination therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HF	heart failure
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with preserved Ejection Fraction,
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFSA	Heart Failure Society of America
HTN	hypertension
HR	Hazard Ratio

HR	heart rate
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LBBB	Left bundle branch block
LoE	Level of Evidence
LV	left ventricular
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical circulatory support
MI	myocardial infarction
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
MV	Mitral valve
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PVI	Pulmonary vein isolation
QOL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	sinus rhythm
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

Hinweis: Die extrahierten Inhalte beziehen sich auf die Behandlung von Kindern und Erwachsenen. Es gibt keine spezifische Literatur zur Versorgung von Kindern.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.01.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1133 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019 [1].

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung

Siehe auch: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021 [2] Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Leitlinienreport, 3. Auflage, Version 3.

Zielsetzung/Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll die sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern. Die Empfehlungen betreffen daher sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien). Außerdem definiert die NVL die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Überarbeitung 3. Auflage: Eine systematische Datenbankrecherche wurde am 26. April 2018 durchgeführt: Cochrane Library, IQWiG, AHQR, NICE.
- Überarbeitung 2. Auflage: Die strukturierte Leitlinienrecherche zum Thema Chronische Herzinsuffizienz wurde im Juni 2017 durchgeführt. Weitere systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed und Cochrane Library zwischen Januar 2016 und Juni 2017 durchgeführt.

LoE

- Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011, www.cebm.net). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“

GoR

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [7,8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑
D	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓↓

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

1 Definition und Klassifikation

1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien differenziert werden:

- nach dem Ort des Auftretens: Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz;
- nach dem zeitlichen Verlauf: chronische Herzinsuffizienz (entwickelt sich über einen längeren Zeitraum) oder akute Herzinsuffizienz (tritt nach einem akuten Ereignis auf, z. B. nach massivem Herzinfarkt oder schweren Herzrhythmusstörungen);
- nach der Ursache der funktionellen Störung (siehe Tabelle 2):
 - verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF),

- gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF).

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (nach [13])

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml) ▪ echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie		

Therapiestudien definieren Ein- und Ausschlusskriterien häufig anhand der in Tabelle 2 genannten Schwellenwerte für die LVEF. In der Folge basieren auch viele Empfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz am Ausmaß der Einschränkung der Pumpfunktion. [...] Limitationen bei der Definition von HFmrEF und HFpEF ergeben sich daraus, dass bei bestimmten Patientengruppen (z. B. mit Vorhofflimmern) die Aussagekraft der natriuretischen Peptide eingeschränkt ist; zudem mangelt es an einer prospektiven Validierung echokardiografischer Kriterien.

1.5 Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz

Die Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Schweregrade ermöglicht es, die Prognose der Patienten ab-zuschätzen sowie die Behandlung und Verlaufskontrollen stadiengerecht zu wählen. [...]

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Die NYHA-Klassifikation geht auf Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) zurück und ist heute das etablierte Klassifikationssystem zur Herzinsuffizienz. Die Zuordnung der Stadien orientiert sich ausschließlich an der Leistungsfähigkeit der Patienten (siehe Tabelle 4). Daher ist – je nach Therapieerfolg und Progression – ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich. Die Orientierung an der Symptomatik hat zur Folge, dass in der NYHA-Klassifikation unter einer asymptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA I) auch jene Patienten eingeordnet werden, die erst unter medikamentöser Therapie wieder symptomfrei werden. Weil sich die Aussagen der meisten klinischen Studien zur Herzinsuffizienz auf die NYHA-Stadien beziehen, ist dieses

Klassifikationssystem heute die Grundlage für den Großteil der Empfehlungen in Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz, so auch in der NVL Chronische Herzinsuffizienz.

6 Medikamentöse Therapie

6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-2 Die Indikation von Arzneistoffen, die den klinischen Zustand von Patienten mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen können, sollte kritisch geprüft werden. Dazu zählen z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und III, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin) und nichtsteroidale Antiphlogistika.</p>	<p>↑</p>

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker (ARB)	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert ¹	indiziert	indiziert
	SGLT2-Inhibitoren		bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²
	Ivabradin ³		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz ≥ 75 /min
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside ³			als Reservemittel (mit niedrigem Zielsersumspiegel)	als Reservemittel (mit niedrigem Zielsersumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.

¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

² trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

³ nur bei stabilem Sinusrhythmus

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5</p> <p>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</p>	<p>↑↑</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-6 ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.	↑

6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-7 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↔

6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-9 Allen klinisch stabilen* symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol. <small>*1-2 Wochen konstantes Körpergewicht unter Diuretikatherapie, keine Zeichen einer Dekompensation</small>	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-10 Betarezeptorenblocker sollen konsequent wie folgt bis zur Zieldosis bzw. maximal tolerierten Dosis auftitriert werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ beginnend mit einer geringen Startdosis; ▪ in minimal zweiwöchentlichen Intervallen; ▪ frequenzadaptiert (Ziel: Herzfrequenz 55-60/min); ▪ symptomorientiert (Ziel: maximale Symptomkontrolle). 	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-11 Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV), sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.	↑



6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-12 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.	↑↑
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-13 Auch Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden.	↑

6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-15 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.	↑↑

6.2.2 Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-16 Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie <ul style="list-style-type: none">▪ mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder▪ mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) empfohlen werden. Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.	↑↑
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-17 Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.	↔
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-18 Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.	↓↓

6.2.3 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

6.2.3.1 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-19 Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF \leq 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz \geq 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. 	<p>↑↑</p>
<p>6-20 Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF \leq 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz \geq 75/min. 	<p>↑↑</p>
<p>6-21 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

6.2.4 Weitere Medikamente

6.2.4.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-22 Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</p>	<p>↔</p>
<p>6-23 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>6-24 Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.</p>	<p>↓↓↓</p>

6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-25 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.	↑↑
6-26 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden.	↑↑

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [6].

Management of chronic heart failure

Siehe auch: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019 [7]: Management of chronic heart failure: scoping report

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline is to improve the care of patients with heart failure (HF). This guideline provides recommendations, based on current evidence, for best practice in the management of patients with HF. In particular it focuses on the management of patients with stable HF rather than on in-hospital management of an episode of acute decompensation of HF (acute HF).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This guideline was first issued in 2016 and revalidated in 2019. Details can be found in the scoping report [7]. It will be considered again for review in 2023. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, are noted in the review report.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE

LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GOR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Definitions

- Heart failure can be defined on the basis of left ventricular ejection fraction (LVEF) as heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF) or heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF). Heart failure with reduced ejection fraction (also referred to as HF with systolic dysfunction) is defined as the presence of signs and symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction of <40% (although the cut-off level varies from ≤35% to ≤40% or ≤45%).
- This guideline will focus on the management of HF-REF. The term HF-REF will be used throughout in preference to other terms such as systolic dysfunction or reduced systolic function to refer to patients with heart failure and an ejection fraction of ≤40%, the upper limit for inclusion into the trials underpinning the guideline.

Empfehlungen

5 Pharmacological therapies

5.1 BETA BLOCKERS

R: All patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, should be started on beta blocker therapy as soon as their condition is stable.

✓ Bisoprolol, carvedilol or nebivolol should be the first choice of beta blocker for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

✓ If beta blockers are contraindicated consider using ivabradine (see section 5.6).

5.2 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

R: Patients with heart failure with reduced ejection fraction of all NYHA functional classes, should be given angiotensin-converting enzyme inhibitors.

5.3 ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, who are intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be given an angiotensin receptor blocker.

R An angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered in patients with heart failure with reduced ejection fraction NYHA class II-IV, who are unable to tolerate a mineralocorticoid receptor antagonist.

5.4 MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-IV, LVEF $\leq 35\%$, despite optimal treatment, should be given mineralocorticoid receptor antagonists unless contraindicated by the presence of renal impairment (chronic kidney disease stage $\geq 4-5$) and/or elevated serum potassium concentration ($K^+ > 5.0$ mmol/l).

✓ Eplerenone can be substituted for spironolactone in patients who develop gynaecomastia.

5.5 ANGIOTENSIN RECEPTOR/NEPRILYSIN INHIBITORS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-III, LVEF $\leq 40\%$ despite optimal treatment should be given sacubitril/valsartan instead of their ACE inhibitor or ARB, unless contraindicated. It may be considered in patients with NYHA class IV symptoms. If the patient is already on an ACE inhibitor, the ACE inhibitor should be stopped for 36 hours before initiating sacubitril/valsartan to minimise the risk of angioedema.

✓ Patients should be seen by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team before starting treatment with sacubitril/valsartan.

5.6 IVABRADINE

R Patients with a diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction of NYHA class II-IV, LVEF $\leq 35\%$, who have had a previous hospital admission for heart failure in the preceding 12 months but have stabilised on standard therapy for at least four weeks should be given ivabradine. Patients must have a sinus rhythm heart rate ≥ 75 beats/minute despite maximum tolerated dose of beta blockers.

✓ Specialist advice should be sought before initiating ivabradine.

5.7 DIURETICS/ LOOP DIURETICS

R Patients with heart failure and clinical signs or symptoms of fluid overload or congestion should be considered for diuretic therapy.

✓ The dose of diuretic should be individualised to reduce fluid retention without overtreatment which may cause dehydration or renal dysfunction.

5.8 DIGOXIN

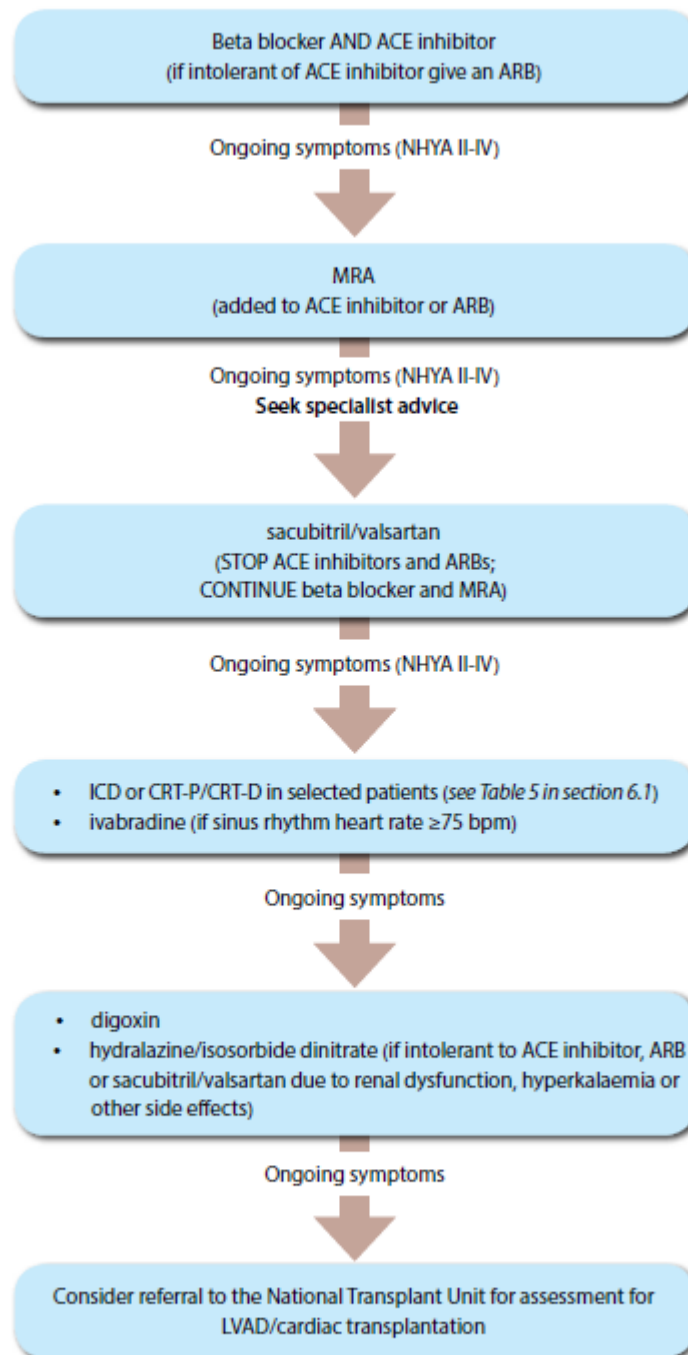
R Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.

✓ If excessive bradycardia occurs with concurrent beta blockade and digoxin therapy, digoxin should be stopped.

5.10 SUMMARY OF THE USE OF MAJOR DRUG CLASSES FOR TREATMENT OF HEART FAILURE

v The safety and efficacy of combining an ACE inhibitor, an ARB and MRA is uncertain and the use of these three drugs together is not recommended.

Figure 2: Algorithm for pharmacotherapy and device therapy in patients with HF-REF, NYHA class II-IV



Other therapies to consider:

Intravenous iron (ferric carboxymaltose) if haemoglobin 9.5 to 13.5 mg/dl and iron deficiency (defined as ferritin <100 microgram/l or <300 microgram/l if TSAT <20%)

McDonagh TA et al., 2021 [4].

European Society of Cardiology (ESC)

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Zielsetzung/Fragestellung

to help health professionals manage people with heart failure (HF) according to the best available evidence.

Methodik

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde;
- Wenig Angaben zu Konsensusprozessen und externen Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- A structured literature search aiming to identify the best evidence available is crucial for the development of ESC Guidelines. Each recommendation in the Guidelines should be supported by credible and referenced evidence which has been fully assessed. A formal literature review must also be performed by the Task Force and only peer-reviewed published literature should be considered.
- Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee policy.

LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2021

GoR

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2011

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob eine systematische Recherche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und zum Zeitpunkt der Suche.

3 Definition, epidemiology and prognosis

3.2 Terminology

3.2.1 Heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction

Traditionally, HF has been divided into distinct phenotypes based on the measurement of left ventricular ejection fraction (LVEF) (Table 3). [...] We have decided on the following classification of HF (Table 3):

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

3.2.4 Terminology related to the symptomatic severity of heart failure

The simplest terminology used to describe the severity of HF is the New York Heart Association (NYHA) functional classification (Table 4). However, this relies solely on symptoms and there are many other better prognostic indicators in HF. Importantly, patients with mild symptoms may still have a high risk of hospitalization and death. Predicting outcome is particularly important in advanced HF to guide selection of cardiac transplantation and device therapies. This will be covered in detail in the section on advanced HF.

Table 4 New York Heart Association functional classification based on severity of symptoms and physical activity

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

© ESC 2021

5 Heart failure with reduced ejection fraction

5.2 Pharmacological treatments for patients with heart failure with reduced ejection fraction

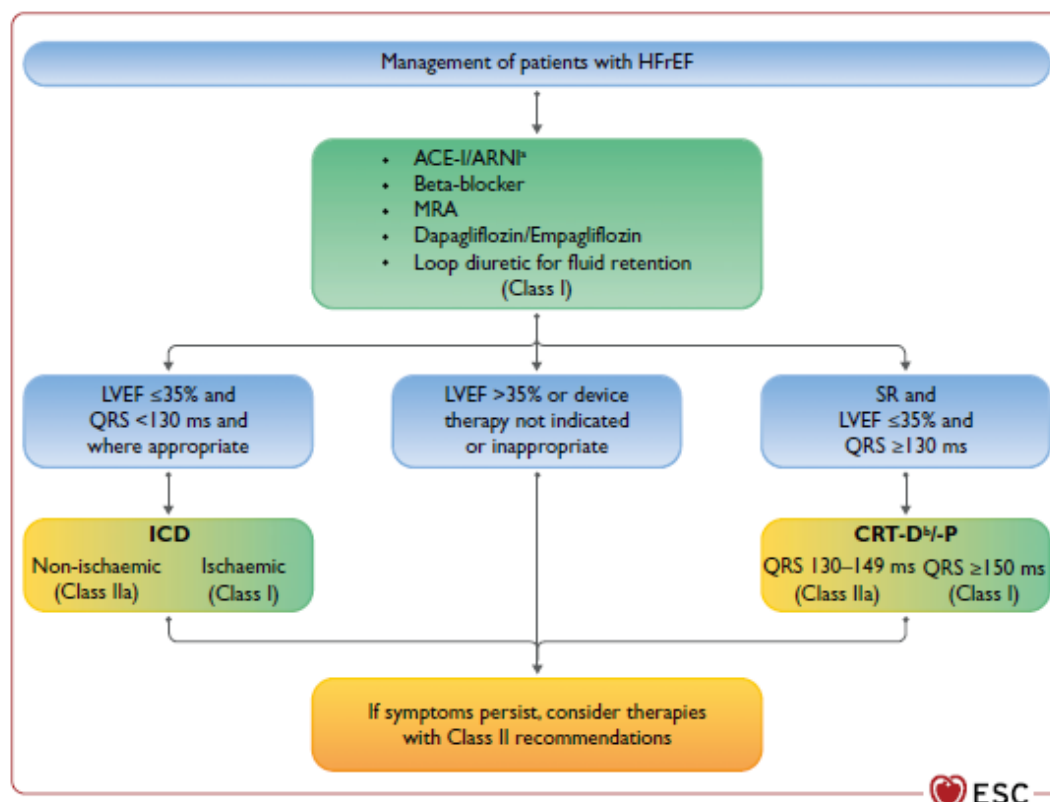


Figure 2 Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HF rEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves of an ECG; SR = sinus rhythm. *As a replacement for ACE-I.¹Where appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

5.3 Drugs recommended in all patients with heart failure with reduced ejection fraction

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF \leq 40%)

An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.110-113 | A

A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.114-120 | A

An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.121,122 | A

Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.108,109 | A

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.105 | B

5.4 Other drugs recommended or to be considered in selected patients with heart failure with reduced ejection fraction

Other pharmacological treatments indicated in selected patients with NYHA class II–IV heart failure with reduced ejection fraction (LVEF \leq 40%)

Loop diuretics

Diuretics are recommended in patients with HFrEF with signs and/or symptoms of congestion to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity, and reduce HF hospitalizations.137 | C

ARB

An ARBc is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and CV death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I or ARNI (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).138 | B

I_f-channel inhibitor

Ivabradine should be considered in symptomatic patients with LVEF \leq 35%, in SR and a resting heart rate \geq 70 b.p.m. despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I/(or ARNI), and an MRA, to reduce the risk of HF hospitalization and CV death.139 | Ia B

Ivabradine should be considered in symptomatic patients with LVEF \leq 35%, in SR and a resting heart rate \geq 70 b.p.m. who are unable to tolerate or have contraindications for a beta-blocker to reduce the risk of HF hospitalization and CV death. Patients should also receive an ACE-I (or ARNI) and an MRA.140 | Ia C

Soluble guanylate cyclase stimulator

Vericiguat may be considered in patients in NYHA class II-IV who have had worsening HF despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HF hospitalization.141 | Ib B

Digoxin

Digoxin may be considered in patients with symptomatic HFrEF in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a betablocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations).144 | Ib B

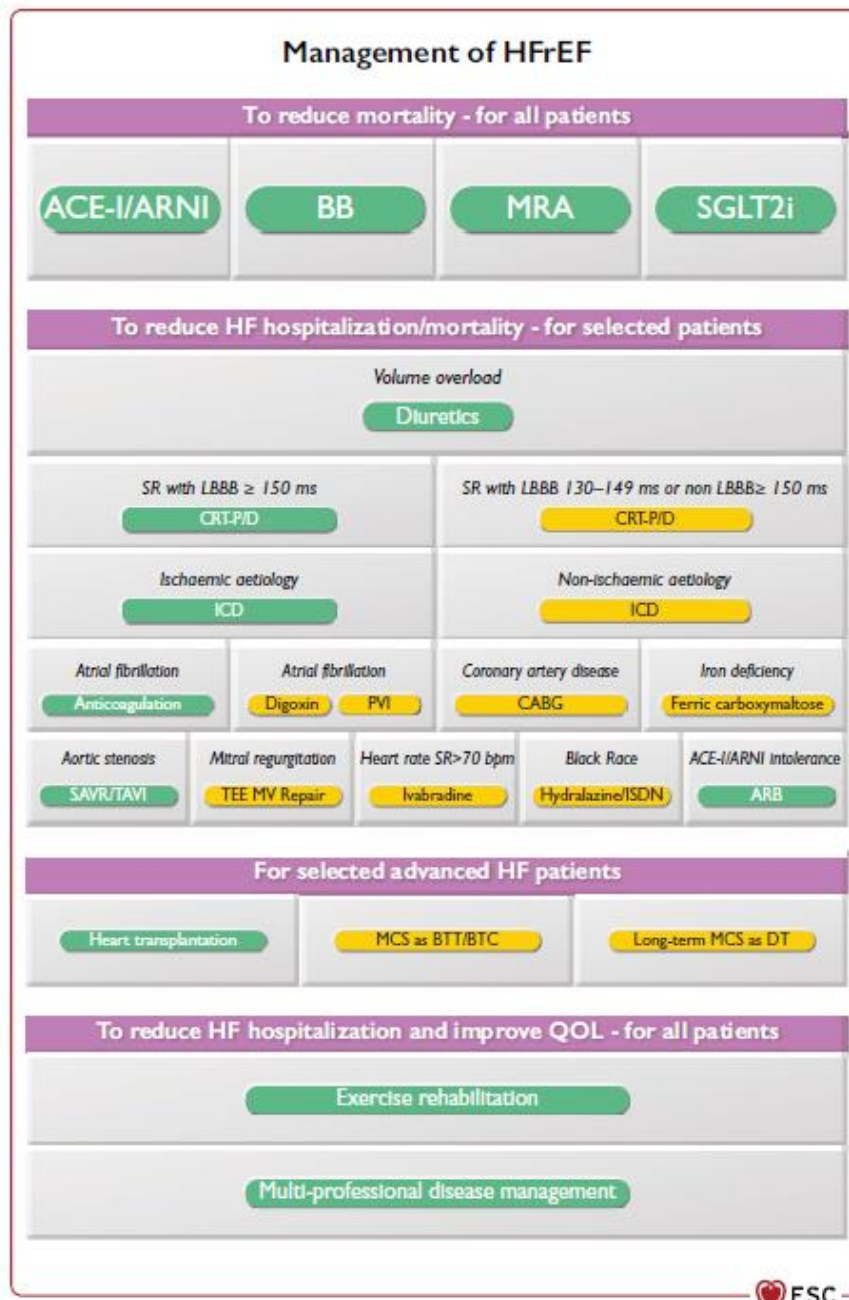


Figure 3 Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I= angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker; ARNI= angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB= beta-blocker; b.p.m.= beats per minute; BTC= bridge to candidacy; BTT= bridge to transplantation; CABG= coronary artery bypass graft; CRT-D= cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P= cardiac resynchronization therapy pacemaker; DT= destination therapy; HF= heart failure; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; ICD= implantable cardioverter-defibrillator; ISDN= isosorbide dinitrate; LBBB= left bundle branch block; MCS= mechanical circulatory support; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist; MV= mitral valve; PVI= pulmonary vein isolation; QOL= quality of life; SAVR= surgical aortic valve replacement; SGLT2i= sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR= sinus rhythm; TAVI= transcatheter aortic valve replacement; TEE= transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

7 Heart failure with mildly reduced ejection fraction

7.3 Treatments for patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction

Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.¹³⁷ I C

An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.¹¹ IIb C

An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.²⁴⁵ IIb C

A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.^{12,119} IIb C

An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.²⁴⁶ IIb C

Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.^{13,247} IIb C

8 Heart failure with preserved ejection fraction

8.4 Treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.¹³⁷ I C

Referenzen siehe Anhang 1.

McDonald M et al., 2021 [5].

Canadian Cardiovascular Society (CCS), Canadian Heart Failure Society (CHFS)

CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Zielsetzung/Fragestellung

to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

Methodik

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium ohne Patientenvertreter;
- COI disclosure sind laut CCS Guidelines Development Procedures and Policies auf der Homepage, finanzielle Unabhängigkeit ist dargelegt;
- Unklar, ob systematische Suche durchgeführt wurde. Auswahl und Bewertung der Evidenz fand statt;
- Konsensusprozesse dargelegt, unklar, wie externe Begutachtungsverfahren stattfanden;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- The primary panel working groups undertake a review of the literature and a critical appraisal of the evidence focusing predominantly on the results of randomized clinical trials and systematic reviews.

LoE

- GRADE

GoR

- ALL recommendations will begin with we recommend (where strength and quality are strong) and we suggest (where strength and quality of evidence is not strong). Version 2.7 April 2020 9 For strength of recommendations, we will use strong and weak as qualifiers. For quality of evidence, we will use the words very low, low, moderate, or high.

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob systematischer Suche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und dem Zeitraum der Recherche.
- Beschreibung der Methodik in der LL sehr knapp, ausführliche Beschreibung in dem Dokument CCS Guidelines Development Procedures and Policies.

Empfehlungen

Standard Therapies

1. We recommend that in the absence of contraindications, patients with HFrEF be treated with combination therapy including 1 evidence-based medication from each of the following categories:

- a. ARNI (or ACEI/ARB);
- b. b-blocker;
- c. MRA; and
- d. SGLT2 inhibitor. (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on prescribing a combination of individual therapies that reduce CV mortality and HFrEF in well conducted randomized controlled trials. Medications such as ARNI and SGLT2 inhibitor have clinical benefits in patients treated with ACEIs or ARBs, b-blockers, and MRAs as background therapy. The complementary mechanisms of action of these agents in patients with HFrEF provides further rationale for a multidrug approach. Preference is given to the use of pharmacotherapy in patients with established HFrEF regardless of symptom severity. The Committee acknowledges lack of evidence favouring one particular titration strategy for guideline directed medical therapy (GDMT) over another.

2. We recommend preferentially use of drugs at target doses that have been proven to be beneficial in clinical trials as optimal medical therapy. If these doses cannot be achieved, the maximally tolerated dose is acceptable (Table 2; Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

ARNI

3. We recommend that an ARNI be used in place of an ACEI or ARB, in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT to decrease CV death, HF hospitalizations, and symptoms (Strong Recommendation; High- Quality Evidence).

4. We recommend that patients admitted to hospital for acute decompensated HF with HFrEF should be switched to an ARNI, from an ACEI or ARB, when stabilized and before hospital discharge (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

5. We suggest that patients admitted to hospital with a new diagnosis of HFrEF should be treated with ARNI as first-line therapy, as an alternative to either an ACEI or ARB (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendation place high value on evidence that supports the safety and efficacy of initiating ARNI therapy in hospitalized patients with or without previous RASi exposure.

ACEIs and ARBs

6. We recommend an ACEI or ARB in those with ACEI intolerance, in patients with acute MI with HF or an LVEF < 40% post-MI to be used as soon as safely possible post-MI (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

b-Blockers

7. We recommend that b-blockers be initiated as soon as possible after the diagnosis of HF, including during the index hospitalization, provided that the patient is hemodynamically stable. Clinicians should not wait until hospital discharge to start b-blocker treatment in stabilized patients (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

8. We recommend patients with NYHA class IV symptoms be stabilized before initiation of b-blocker treatment (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

9. We recommend that b-blockers be initiated in all patients with an LVEF < 40% with previous MI (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

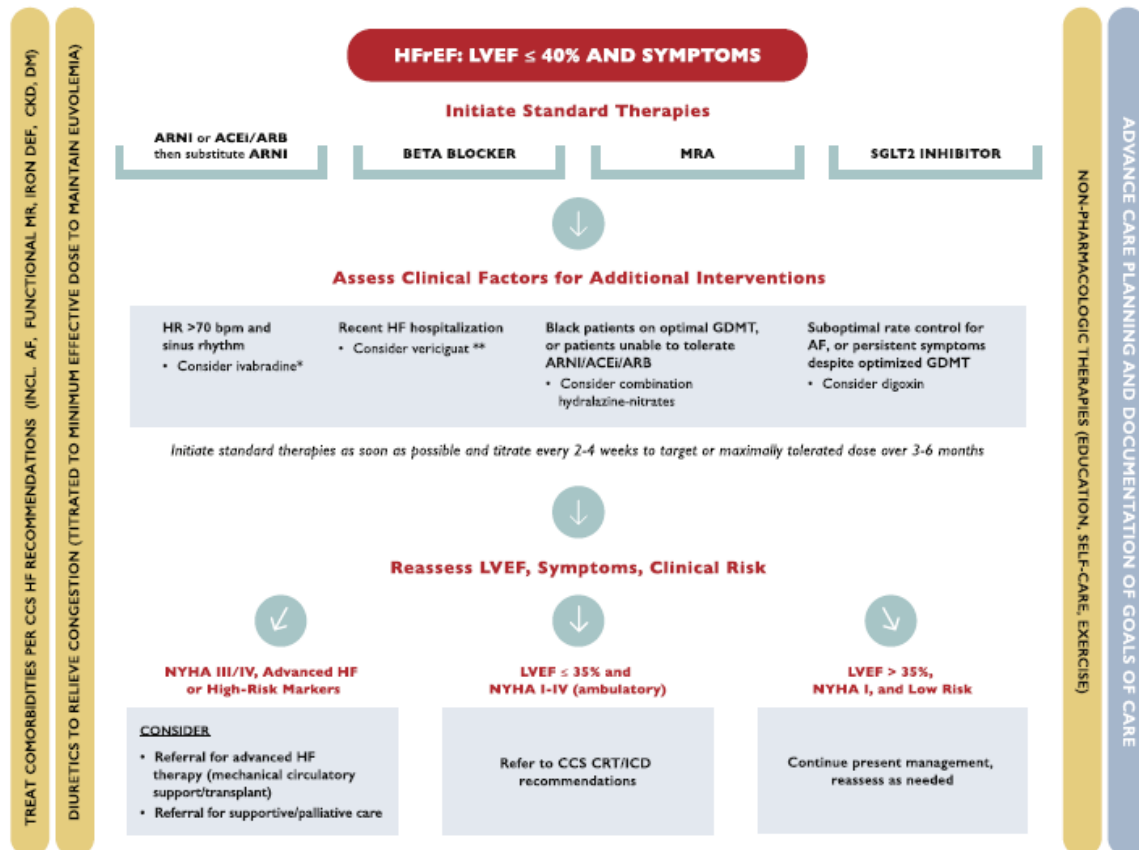


Figure 1. Simplified treatment algorithm for management of heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF). Standard therapies are applicable to most patients with HFrEF for reducing cardiovascular mortality and hospitalization for HF. Additional, pharmacologic therapies should be individualized on the basis of clinical factors as outlined in the text. Every attempt should be made to initiate and titrate therapies with the goal of medication optimization by 3-6 months after a diagnosis of HFrEF. Throughout the patient journey, nonpharmacologic therapies should be prescribed, along with judicious use of diuretics to maintain euvoemia. Evidence also supports interventions to treat important comorbidities including iron deficiency, atrial fibrillation (AF), and functional mitral regurgitation (MR) in selected patients. ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronic kidney disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; DM, diabetes mellitus; GDMT, guideline-directed medical therapy; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SGLT, sodium glucose transport. * Health Canada has approved ivabradine for patients with HFrEF and heart rate (HR) ≥ 77 bpm in sinus rhythm. ** Vericiguat is not yet approved for use in Canada.

MRAs

10. We recommend MRA treatment for patients with acute MI and LVEF $\leq 40\%$, and HF symptoms or diabetes, to reduce mortality, CV mortality, and hospitalization for CV events (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

SGLT2 inhibitors

11. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin or empagliflozin, be used in patients with HFrEF, with or without concomitant type 2 diabetes, to improve symptoms and quality of life and to reduce the risk of HF hospitalization and/or CV mortality (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

12. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin be used for treatment of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic CV disease to reduce the risk of HF hospitalization and death (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

13. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin, be used in patients with type 2 diabetes who are older than 50 years with additional risk factors for atherosclerotic CV

disease to reduce the risk of HF hospitalization (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

14. We recommend SGLT2 inhibitors such as canagliflozin or dapagliflozin be used in patients with albuminuric renal disease, with or without type 2 diabetes, to reduce the risk of HF hospitalization and progression of renal disease (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place weight on the results from large randomized, placebocontrolled trials that consistently showed a benefit of SGLT2 inhibitor treatment on HF prevention and treatment among patients with and without type 2 diabetes.

Sinus Node Inhibition

15. We recommend that ivabradine be used for patients with HFrEF and symptoms despite treatment with GDMT, a resting heart rate ≥ 70 bpm, and sinus rhythm for the prevention of CV death and HF hospitalization (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on reducing the risk of CV death and HFrEF when ivabradine is used as adjunctive therapy with standard HF medication treatments in a selected HFrEF population. Differing criteria for heart rate eligibility have been approved by various regulatory authorities ranging from 70-77 bpm, although the trial entry criteria was 70 bpm.

sGC stimulators

16. We recommend that vericiguat, an oral sGC stimulator, be considered in addition to optimal HF therapies for HFrEF patients with worsening symptoms and HFrEF in the past 6 months, to reduce the risk of subsequent HF hospitalization (Conditional Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. This recommendation places value on the use of an additional medication to reduce the risk of HFrEF in a high-risk patient population that experiences high rates of hospitalization and mortality despite the relatively modest relative benefits observed in the VICTORIA trial.

A conditional recommendation is provided because vericiguat has not yet been approved for this indication in Canada.

Digoxin

17. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF and atrial fibrillation, with poor control of ventricular rate and/or persistent symptoms despite optimally tolerated β -blocker therapy, or when β -blockers are not tolerated, in the setting of chronic HF, new onset HF, or HF hospitalization (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).

18. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF in sinus rhythm who continue to have moderate to severe symptoms despite appropriate doses of GDMT to relieve symptoms and reduce hospitalizations (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that the role of cardiac glycosides in patients with HFrEF remains controversial in light of evolving contemporary HF therapy.

Yancy CW et al., 2017 [8].

American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America. Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation

ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

Zielsetzung /Fragestellung

The scope of the focused update includes revision to the sections on biomarkers; new therapies indicated for stage C HF with reduced ejection fraction (HFrEF); updates on HF with preserved ejection fraction (HFpEF); new data on important comorbidities, including sleep apnea, anemia, and hypertension; and new insights into the prevention of HF.

Methodik

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde; Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- To identify key data that influence guideline recommendations, the Task Force and members of the 2013 HF guideline writing committee reviewed clinical trials that were presented at the annual scientific meetings of the ACC, AHA, and European Society of Cardiology and other scientific meetings and that were published in peer-reviewed format from April 2013 through November 2016.
- Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines: Literature searching includes the following online databases: MEDLINE/PubMed; Cardiosource Clinical Trials Database and Cochrane Library.

LoE/GoR

Table 1. Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care* (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde.

Empfehlungen

7 Treatment of Stages A to D

7.3 Stage C

7.3.2 Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendations.

See Figure 2 and Table 3

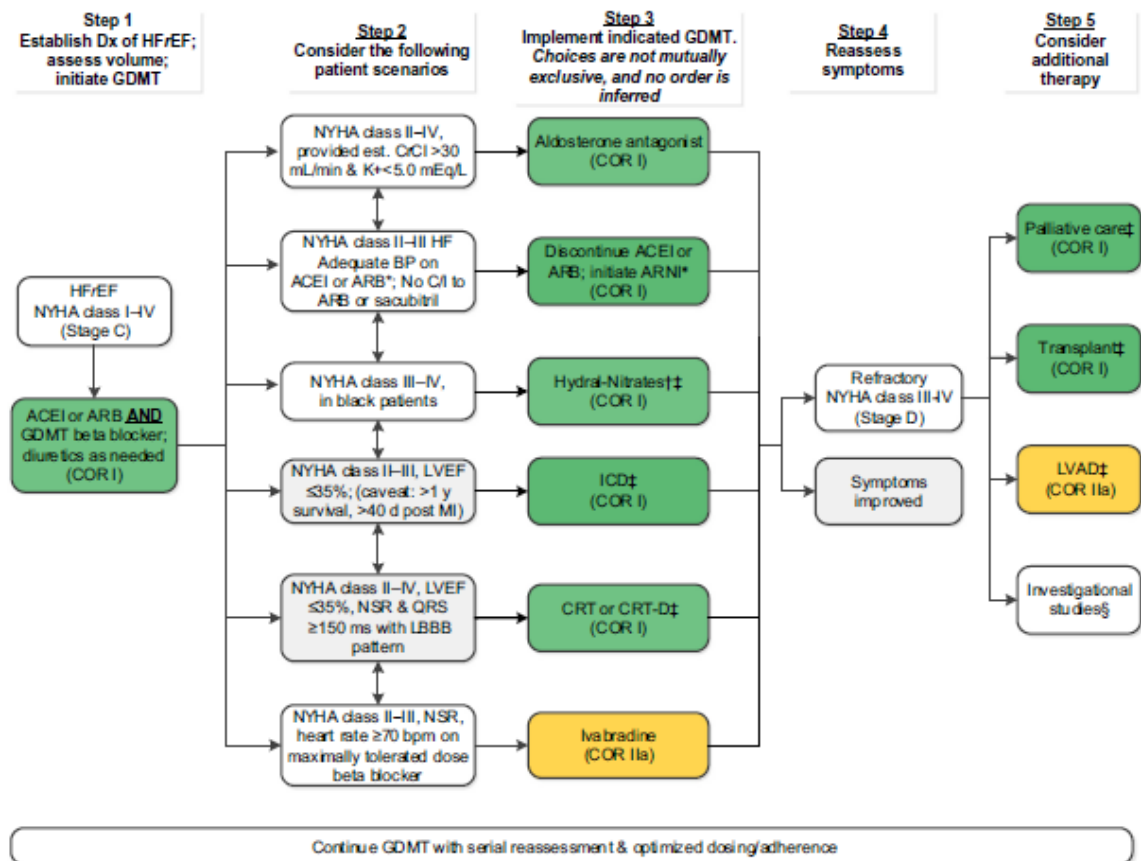


Figure 2. Treatment of HFrEF Stage C and D

Colors correspond to COR in Table 1. For all medical therapies, dosing should be optimized and serial assessment exercised.

*See text for important treatment directions.

†Hydral-Nitrate green box: The combination of ISDN/HYD with ARNI has not been robustly tested. BP response should be carefully monitored.

‡See 2013 HF guideline (9).

§Participation in investigational studies is also appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor-blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; CI, contraindication; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-device; Dx, diagnosis; GDMT, guideline-directed management and therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN/HYD, isosorbide dinitrate hydral-nitrate; K+, potassium; LBBB, left bundle-branch block; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NSR, normal sinus rhythm; and NYHA, New York Heart Association.



Table 3. Drugs Commonly Used for HFrEF (Stage C HF)

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials	References
ACE inhibitors				
Captopril	6.25 mg TID	50 mg TID	122.7 mg QD	(158)
Enalapril	2.5 mg BID	10–20 mg BID	16.6 mg QD	(129)
Fosinopril	5–10 mg QD	40 mg QD	N/A	—
Lisinopril	2.5–5 mg QD	20–40 mg QD	32.5–35.0 mg QD	(130)
Perindopril	2 mg QD	8–16 mg QD	N/A	—
Quinapril	5 mg BID	20 mg BID	N/A	—
Ramipril	1.25–2.5 mg QD	10 mg QD	N/A	—
Trandolapril	1 mg QD	4 mg QD	N/A	—
ARBs				
Candesartan	4–8 mg QD	32 mg QD	24 mg QD	(137)
Losartan	25–50 mg QD	50–150 mg QD	129 mg QD	(136)
Valsartan	20–40 mg BID	160 mg BID	254 mg QD	(134)
ARNI				
Sacubitril/valsartan	49/51 mg BID (sacubitril/valsartan) (therapy may be initiated at 24/26 mg BID)	97/103 mg BID (sacubitril/valsartan)	375 mg QD; target dose: 24/26 mg, 49/51 mg OR 97/103 mg BID	(138)
I_f channel inhibitor				
Ivabradine	5 mg BID	7.5 mg BID	6.4 mg BID (at 28 d) 6.5 mg BID (at 1 y)	(155–157)
Aldosterone antagonists				
Spirolactone	12.5–25 mg QD	25 mg QD or BID	26 mg QD	(142)
Eplerenone	25 mg QD	50 mg QD	42.6 mg QD	(159)
Beta blockers				
Bisoprolol	1.25 mg QD	10 mg QD	8.6 mg QD	(160)
Carvedilol	3.125 mg BID	50 mg BID	37 mg QD	(161)
Carvedilol CR	10 mg QD	80 mg QD	N/A	—
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5–25 mg QD	200 mg QD	159 mg QD	(139)
Isosorbide dinitrate and hydralazine				
Fixed-dose combination	20 mg isosorbide dinitrate/ 37.5 mg hydralazine TID	40 mg isosorbide dinitrate/75 mg hydralazine TID	90 mg isosorbide dinitrate/ –175 mg hydralazine QD	(162)
Isosorbide dinitrate and hydralazine	20–30 mg isosorbide dinitrate/25–50 mg hydralazine TID or QD	40 mg isosorbide dinitrate TID with 100 mg hydralazine TID	N/A	(163)

Modified (Table 15) from the 2013 HF guideline (9).

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BID, twice daily; CR, controlled release; CR/XL, controlled release/extended release; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; N/A, not applicable; QD, once daily; and TID, 3 times daily.

7.3.2.10 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitors) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) or angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI): Recommendations

The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (128–133), OR ARBs (Level of Evidence: A) (134–137), OR ARNI (Level of Evidence: B-R) (138) in conjunction with evidence-based beta blockers (9,139,140), and aldosterone antagonists in selected patients (141,142), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality. (COR I)

The use of ACE inhibitors is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality (128–133,143). (Level of Evidence: A, COR I)

The use of ARBs to reduce morbidity and mortality is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema (134–137,145,146). (Level of Evidence: A, COR I)

In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (138). (Level of Evidence: B-R, COR I)

ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (148,149). (Level of Evidence: B-R, COR III: Harm)

ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema. (Level of Evidence: C-EO, COR III: Harm)

7.3.2.11 Ivabradine: Recommendation

Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HFrEF (LVEF \leq 35%) who are receiving GDEM*, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest (154–157). (Level of Evidence: B-R, COR IIa)

7.3.3 Pharmacological Treatment for Stage C HFpEF: Recommendations.

Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload in patients with HFpEF. (Level of Evidence: C, COR I)

Management of AF according to published clinical practice guidelines in patients with HFpEF is reasonable to improve symptomatic HF. (Level of Evidence: C, COR IIa)

The use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs in patients with hypertension is reasonable to control blood pressure in patients with HFpEF. (Level of Evidence: C, COR IIa)

In appropriately selected patients with HFpEF (with EF \geq 45%, elevated BNP levels or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate $>$ 30 mL/min, creatinine $<$ 2.5 mg/dL, potassium $<$ 5.0 mEq/L), aldosterone receptor antagonists might be considered to decrease hospitalizations (83,166,167). (Level of Evidence: B-R, COR IIb)

The use of ARBs might be considered to decrease hospitalizations for patients with HFpEF (169). (Level of Evidence: B, COR IIb)

Referenzen siehe Anhang 2.

Ezekowitz JA et al., 2017 [3].

Canadian Cardiovascular Society (CCS)

2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure

Zielsetzung/Fragestellung

to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

Methodik

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium ohne Patientenvertreter;
- COI disclosure sind laut CCS Guidelines Development Procedures and Policies auf der Homepage, finanzielle Unabhängigkeit ist dargelegt;
- Unklar, ob systematische Suche durchgeführt wurde: Auswahl und Bewertung der Evidenz fand statt;
- Konsensusprozesse dargelegt, unklar, wie externe Begutachtungsverfahren stattfanden;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- The primary panel working groups undertake a review of the literature and a critical appraisal of the evidence focusing predominantly on the results of randomized clinical trials and systematic reviews.

LoE

- GRADE

GoR

- ALL recommendations will begin with we recommend (where strength and quality are strong) and we suggest (where strength and quality of evidence is not strong). Version 2.7 April 2020 9 For strength of recommendations, we will use strong and weak as qualifiers. For quality of evidence, we will use the words very low, low, moderate, or high.

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob systematischer Suche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und dem Zeitraum der Recherche.
- Beschreibung der Methodik in der LL sehr knapp, ausführliche Beschreibung in dem Dokument CCS Guidelines Development Procedures and Policies.

2. Definitions of HF

2.1. Ejection fraction terminology

This guideline uses the following terms:

- HF with preserved ejection fraction (HFpEF): LV ejection fraction (LVEF) \geq 50%;
- HF with a mid-range ejection fraction (HFmEF): LVEF 41%-49%;
- HF with reduced ejection fraction (HFrEF): LVEF \leq 40%.

2.2. Symptoms terminology

Symptoms are described using the New York Heart Association (NYHA) functional class I-IV (Table 1).

Table 1. New York Heart Association functional classification and other symptom descriptors

Class	Definition	Other descriptor
I	No symptoms	Asymptomatic
II	Symptoms with ordinary activity	Mild symptoms
III	Symptoms with less than ordinary activity	Moderate symptoms
IV	Symptoms at rest or with any minimal activity	Severe symptoms

Data from the Criteria Committee of the New York Heart Association.⁶

7. Treatment

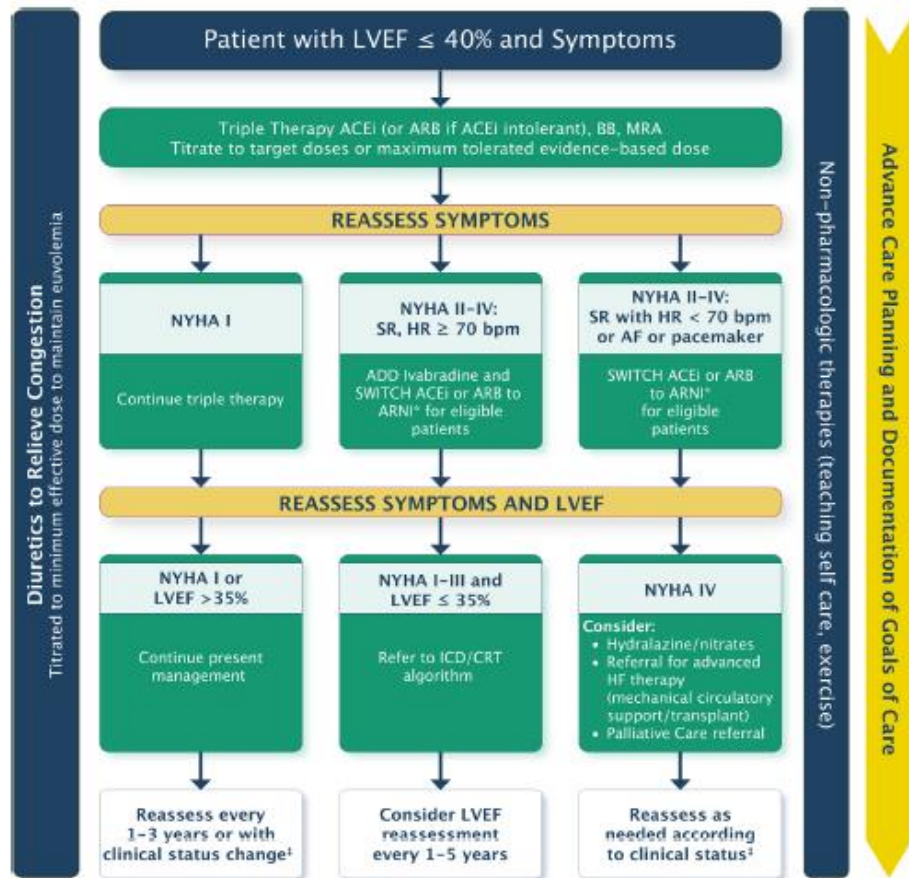


Figure 4. Therapeutic approach to patients with symptoms of heart failure (HF) and a reduced ejection fraction. *Sacubitril or valsartan. ¹Refer to Table 5. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, β -blocker; bpm, beats per minute; CRT, cardiac resynchronization therapy; HR, heart rate; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SR, sinus rhythm.

7.1. Chronic HF

26. We recommend that most patients with HFrEF be treated with triple therapy including an ACEi (or an ARB in those who are ACEi-intolerant), a β -blocker and an MRA unless specific contraindications exist (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. Preference is given to the use of pharmacotherapy in most patients with HFrEF across the spectrum of symptoms. There are limited clinical trial data to inform decision-making surrounding the use of MRAs as part of GDMT in those without symptoms of HF or high-risk features.

7.1.1. HFrEF pharmacological treatment

7.1.1.1. Pharmacologic therapy

7.1.1.2. ACEi/ARB

28. We recommend an ACEi, or ARB in those with ACEi intolerance, in patients with acute MI with HF or an EF < 40% post-MI to be used as soon as safely possible post-MI and be continued indefinitely (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

7.1.1.3. b-Adrenergic receptor blocker (b-blocker)

29. We recommend NYHA class IV patients be stabilized before initiation of a b-blocker (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

30. We recommend that b-blockers be initiated as soon as possible after diagnosis of HF, including during the index hospitalization, provided that the patient is hemodynamically stable. Clinicians should not wait until hospital discharge to start a b-blocker in stabilized patients (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

31. We recommend that b-blockers be initiated in all patients with an LVEF < 40% with previous MI (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

7.1.1.4. MRAs

32. We recommend an MRA for patients with acute MI with EF < 40% and HF or with acute MI and an EF < 30% alone in the presence of diabetes (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

7.1.1.5. ARNI

33. We recommend that an ARNI be used in place of an ACEi or ARB, in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT to decrease cardiovascular death, HF hospitalizations, and symptoms (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. This recommendation places high value on medications proven in large trials to reduce mortality, HF re-hospitalization, and symptoms. It also considers the health economic implications of new medications.

7.1.1.6. Ivabradine

34. We recommend that ivabradine be considered in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT, with a resting heart rate > 70 beats per minute (bpm), in sinus rhythm, and a previous HF hospitalization within 12 months, for the prevention of cardiovascular death and HF hospitalization (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on the improvement of cardiovascular death and HF hospitalizations as adjunctive therapy to standard HF medication treatments in a selected HF population. The health economic implications are unknown. Differing criteria for heart rate eligibility have been approved by various regulatory authorities ranging from 70 to 77 bpm with the trial entry criteria of 70 bpm.

7.1.1.8. Digoxin

37. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF in sinus rhythm who continue to have moderate to severe symptoms, despite appropriate doses of GDMT to relieve symptoms and reduce hospitalizations (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that the use of cardiac glycosides in HFrEF remains controversial in light of contemporary therapy, and digoxin had no effect on mortality, cardiovascular hospitalizations, exercise, or the primary end point in DIG-trial. Digoxin can cause atrial and ventricular arrhythmias particularly in the presence of hypokalemia or in the presence of worsening of renal function (with increased digoxin levels).

7.1.1.13. Calcium channel blockers

44. We recommend against the routine use of calcium channel blockers (CCBs) in patients with HFrEF (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. Several RCTs have shown no benefits on, or worsening of, HF outcomes in patients treated with CCBs. Diltiazem, verapamil, nifedipine, and felodipine should be avoided. Amlodipine may be considered for other indications such as persistent hypertension or angina symptoms despite use of GDMT.

7.1.2. HFpEF pharmacological treatment

46. We suggest candesartan be considered to reduce HF hospitalizations in patients with HFpEF (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

48. We recommend loop diuretics be used to control symptoms of congestion and peripheral edema (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

49. We suggest that in individuals with HFpEF, serum potassium < 5.0mmol/L, and an eGFR > 30 mL/min, an MRA like spironolactone should be considered, with close surveillance of serum potassium and creatinine (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the known etiologic factors for HFpEF and less on known outcome-modifying treatments which, unlike in HFrEF, are still limited.

The MRA recommendation is on the basis of post hoc geographic subgroup analyses of the TOPCAT trial conducted within North and South America mentioned previously.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2022)
am 03.01.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) AND (failure* OR decompensat* OR insufficien*)):ti
3	("heart failure"):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

Leclercq E et al., 2013. New CCG child filter [C]; angepasst durch Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss.

#	Suchfrage
1	heart failure[mh]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti] OR insufficien*[ti])) OR heart failure[tiab]
3	Adolescent[mh] OR Child[mh] OR Infant[mh] OR Pediatrics[mh] OR infan*[tiab] OR newborn*[tiab] OR new-born*[tiab] OR perinat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR baby*[tiab] OR babies[tiab] OR toddler*[tiab] OR minors*[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR boyfriend[tiab] OR boyhood[tiab] OR girl*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR child*[tiab] OR schoolchild*[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR youth*[tiab] OR teen*[tiab] OR under*age*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur*[tiab] OR preterm*[tiab]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and

#	Suchfrage
	behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	heart failure[mh]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti] OR insufficien*[ti])) OR heart failure[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.01.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. 09.2021. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2019. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Leitlinienreport, 3. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/leitlinienreport/herzinsuffizienz-3aufl-vers3-llr.pdf>.
3. **Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al.** 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33(11):1342-1433.
4. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
5. **McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al.** CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37(4):531-546.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 04.01.2022]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf>.
7. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: scoping report [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://www.sign.ac.uk/media/1484/sign147_scoping_report.pdf.
8. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-651.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
- [C] **Leclercq E, Leeflang MM, Van Dalen EC, Kremer LC.** Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr* 2013;162(3):629-634.

Anhang

Anhang 1: McDonagh TA et al., 2021. Referenzen

Referenzen

11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338_2345.
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39:26_35.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1609_1620.
105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993_1004.
108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B_elohl_avek J, Bhöm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Duk_at A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995_2008.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413_1424.
110. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 317:1349_1351.
111. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450_1456.
112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100:2312_2318.
113. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293_302.
114. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001_2007.
115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349_1355.
116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651_1658.
117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295_1302.
118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of

- the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194_2199.
119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole- Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215_225.
120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9_13.
121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709_717.
122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11_21.
137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149_158.
141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:1883_1893.
144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525_533.
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777_781.
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383_1392.
247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020; 141:352_361.

Anhang 2: Yancy CW et al., 2017. Referenzen

Referenzen:

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: e147–239.
83. Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1509–20.
128. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
129. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
130. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100:2312–8.
131. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669–77.
132. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342:821–8.
133. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–6.
134. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–75.

135. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–906.
136. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840–8.
137. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759–66.
138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
139. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–7.
140. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194–9.
141. Eschaliel R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1585–93.
142. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
143. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450–6.
144. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:532–6.
145. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
146. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1174–83.
148. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920–6.
149. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:103–11.
154. Bohm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116:1890–7.
155. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875–85.
156. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1091–9.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:807–16.
164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–52.
165. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–62.
166. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383–92.
167. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131:34–42.
169. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–81.
170. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–67.
171. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015; 373:2314–24.

172. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–77.
173. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436–48.
174. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36:657–68.
176. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368:1210–9.
191. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–16.
194. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: e147–239.
195. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2037–114.
196. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
197. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80:207–9.
198. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2150–8.
199. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation* 2011; 124:1811–8.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-443

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ

Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF \leq 45 % oder Verkürzungsfraction \leq 22,5 % aufweisen.]

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Behandlungsstandard laut AWMF Leitlinie 023/006 Überarbeitung von 10/2015, nicht aktualisiert:

1. ACE- Hemmstoffe und Angiotensin-1-Rezeptorblocker: Cave erhöhtes Risiko der Niereninsuffizienz bei Säuglingen; verlässliche Dosisangaben im 1. Lebensjahr nur für Captopril
 - 1.1. Captopril: Start mit 0.15 mg/kg/d (max. 18.75 mg/d) in 3ED; Ziel 2-3 mg/kg/d (max 150mg/d) in 3ED
 - 1.2. Enalapril: Start 0.05 mg/kg/d (max 2.5mg/d) in 1-2ED; Ziel 0.5 mg/kg/d (max. 40mg/d) in (1-) 2ED
 - 1.3. Lisinopril: Start 0.05 mg/kg/d (max. 2.5mg/d) in 1ED; Ziel 0.5 mg/kg (max. 40-(80) mg/d) in 1ED
 - 1.4. Ramipril: Start 0.05 mg/kg/d (max 2.5mg/d) in 1ED; Ziel 0.5 mg/kg (max. 10 mg/d) in 1ED
 - 1.5. Candesartan: Start 0.05 mg/kg/d (max 4mg/d) in 1ED; Ziel 0.3 mg/kg (max. 16 mg/d) in 1ED
 - 1.6. Lorasatan: Start 0.2 mg/kg/d (max 12.5mg/d) in 1ED; Ziel 1 mg/kg (max. 50 mg/d) in 1ED
 - 1.7. Valsartan: Start 0.5 mg/kg/d (max 40mg/d) in 1ED; Ziel 3 mg/kg/d (max 320mg/d) in 2ED
2. Betarezeptorenblocker
 - 2.1 Metoprololsuccinat: Start 0.2 mg/kg/d (max 11.88mg/d) in 2ED; Ziel 2 mg/kg/d (max 190mg/d) in 2 ED
 - 2.2 Bisoprolol: Start 0.05 mg/kg/d (max 1.25mg/d) in 1ED; Ziel 0.4 mg/kg/d (max 20mg/d) in 1ED
 - 2.3 Propranolol: Start 0.5 mg/kg/d in 3 ED; Ziel 3 mg/kg/d in 3 ED
 - 2.4 Carvedilol: Start 0.1 mg/kg/d (max 6.25mg/d) in 2 ED; Ziel 1 mg/kg/d (max 50mg/d) in 2ED
- 3 Mineralokorticoidrezeptor Antagonisten
 - 3.1 Spironolacton: 0.5 mg/kg/d in 1ED (max 25mg/d)
 - 3.2 Eplerenon: ab 4.Lebensjahr 0.5mg/kg/d in 1ED (max. 25mg/d)
- 4 Diuretika
 - 4.1 Furosemid: 2mg/kg/d in 3-4ED (max. 60mg/d); niedrigste notwendige Dosis nur bei Stauungszeichen
 - 4.2 Torasemid: ab 1.Lebensjahr 0.1 mg/kg/d in 1ED; max. 5mg/d
 - 4.3 Hydrchlorothiazid: 1mg/kg/d in 1-2 ED; max. 25mg/d
- 5 Digoxin: Erhaltungsdosis 8-10 μ g/kg/d in 1-2ED, max. 25mg/d
- 6 If-Kanalblocker Ivabradin: ab 6.Lebensjahr Start 0.1mg/kg (max. 10mg/d) in 2ED; Ziel 0.3 mg/kg/d (max. 15mg/d in 2ED)
- 7 Calcium-Sensitizer Levosimendan: iv Bolus 6-12 μ g/kg, dann 0.1-0.2 μ g/kg/min für 24h iv

Bemerkung 1: Bei allen Therapien handelt es sich um off-label Therapien, die nicht durch positive Ergebnisse in Studien mit Kindern gestützt werden. Die aktuellste Anwendungsbeobachtung des US-amerikanischen ACTION Network zeigt folgende Trends (2011-2019):

1. ACE- Hemmstoffe und Angiotensin-1-Rezeptorblocker erhalten 64.6% der Kinder mit einem signifikanten Rückgang von 69.6% seit 2010

Kontaktdaten
<i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat. <i>[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF \leq 45 % oder Verkürzungsfraktion \leq 22,5 % aufweisen.]</i>
<ol style="list-style-type: none">2. Betarezeptorenblocker erhalten 49.5% der Kinder mit einer signifikanten Zunahme von 36.8% seit 20103. Mineralokortikoidrezeptor Antagonisten erhalten 37.8% der Kinder4. Diuretika erhalten 58.4% der Kinder (überwiegend Furosemid 94%). Die jüngsten Kinder erhalten unverändert die die meisten Diuretika Gaben.5. Digoxin erhalten 18.8% der Kinder mit einem signifikanten Rückgang seit 2010 <p>1. Stidham J, Feingold B, Almond CS, et al. Establishing Baseline Metrics of Heart Failure Medication Use in Children: A Collaborative Effort from the ACTIDaSON Network. <i>Pediatric cardiology</i> 2021;42(2):315-23. doi: 10.1007/s00246-020-02485-x [published Online First: 2020/10/13]</p> <p>Bemerkung 2: Da in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, dass Studien bei herzinsuffizienten Kindern mit linksventrikulärer Dysfunktion durchgeführt werden, halte ich es für vertretbar, dass in Anlehnung an die guten Studien bei Erwachsenen die o.g. Therapieempfehlungen für Kinder übernommen werden.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Kinder mit angeborenen Herzfehlern (vor allem Säuglinge) haben trotz der hervorragenden operativen Möglichkeiten ein mehr als 100 fach höheres Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Vor allem Kinder mit komplexen Herzfehlern tragen ein Risiko von 63% daran zu versterben im Vgl. zu 11% ohne Herzinsuffizienz¹. Kinder mit angeborenen Herzfehlern leiden meist <i>nicht</i> unter einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion. Aufgrund der grundsätzlich anderen Pathophysiologie können die Therapieempfehlungen für die linksventrikuläre Dysfunktion bei Erwachsenen hier <i>nicht</i> übernommen werden. Leider werden die in Deutschland entwickelten und evaluierten Möglichkeiten einer Therapie mit den Betablockern Propranolol² und Bisoprolol (mit Lisinopril und Sprironolaktone)³ nur von wenigen Zentren angewendet. Neuste Daten zeigen, dass insbesondere Propranolol im Säuglingsalter die Regeneration von Kardiomyozyten fördert und damit eine kausale Therapie möglich macht⁴. Dabei steht mit dem Präparat Hemangiol® ein für das Säuglingsalter entwickelte und (bei Hämangiomen) Tausendfach verwendete Propranolol Präparat zur Verfügung, dass aus Kostengründen bei dieser „vitalen Indikation“ nicht angewendet werden kann.</p> <p>Die Evidenz für eine Anwendung von ACE-Hemmern im Säuglingsalter ist besonders schlecht⁵ und durch erhöhte Risiken gekennzeichnet⁶.</p> <p>Zukünftig müssen hier Therapiestudien insbesondere bei Säuglingen, aber auch bei älteren Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt werden, da hier die meisten Kinder sterben ohne das verlässliche Therapieempfehlungen möglich sind.</p> <p>1. Gilljam T, Mandalenakis Z, Dellborg M, et al. Development of heart failure in young patients with congenital heart disease: a nation-wide cohort study. <i>Open heart</i> 2019;6(1):e000858. doi: 10.1136/openhrt-2018-000858 [published Online First: 2019/04/19]</p>

Kontaktdaten
<i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat. <i>[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF ≤ 45 % oder Verkürzungsfraction ≤ 22,5 % aufweisen.]</i>
<ol style="list-style-type: none">2. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R, et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. Congestive heart failure in infants treated with propanol. <i>Int J Cardiol</i> 2001;79(2-3):167-73.3. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, et al. Pediatric heart failure therapy: why β1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? <i>Translational pediatrics</i> 2019;8(2):127-32. doi: 10.21037/tp.2019.04.08 [published Online First: 2019/06/05]4. Liu H, Zhang CH, Ammanamanchi N, et al. Control of cytokinesis by β-adrenergic receptors indicates an approach for regulating cardiomyocyte endowment. <i>Science translational medicine</i> 2019;11(513) doi: 10.1126/scitranslmed.aaw6419 [published Online First: 2019/10/11]5. Hsu DT, Zak V, Mahony L, et al. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. <i>Circulation</i> 2010;122(4):333-40.6. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. <i>BMJ paediatrics open</i> 2019;3(1):e000365. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000365 [published Online First: 2019/03/01]