



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):

Enalapril (Herzinsuffizienz, ab Geburt bis ≤ 17 Jahre)

Vom 15. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme: Proveca Pharma Limited	37
5.2	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	71
5.3	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	77

Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 2024

5.4	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	84
5.5	Stellungnahme: Dr. Katja Weiss, Klinik f. angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie	90
5.6	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)	95
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	97
5.8	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	101
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Nummer 1 Verfo fristgerecht am 29. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi) gemäß Fachinformation

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

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril oder Sacubitril/Valsartan

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

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

- Captopril

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion sind neben Enalapril der ACE-Hemmer Captopril, die Fixkombination aus einem ARB² und ARNI³ Sacubitril/Valsartan, sowie Digitalisglykoside zugelassen.

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

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

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

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

Gemäß Leitlinie⁶ liegt für die Anwendung von ARNI (*Sacubitril/Valsartan*) bei Erwachsenen, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind, Evidenz mit moderater Aussagesicherheit vor. Für nicht mit ACEi/ARB vorbehandelte Erwachsene und/oder mit *de novo* Herzinsuffizienz ist die Aussagesicherheit der

² ARB = AT1-Rezeptorblocker

³ ARNI = Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor

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

⁵ MRA = Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

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

Evidenz niedrig. Zusammenfassend empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen mit fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie mit ACEi/ARB oder ggf. auch initial.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enalapril wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

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

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

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

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

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

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Studie PANORAMA-HF auszuschließen, wird als nicht sachgerecht erachtet. Zwar ergeben sich Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF (*0,2 mg/kg pro Einzeldosis zweimal täglich, maximal 20 mg pro Tag*) und der empfohlenen Erhaltungsdosis von Enalapril gemäß Zulassung (*0,15 bis 0,3 mg/kg, maximal 20 mg pro Tag*), jedoch rechtfertigt dies nicht den Studienausschluss.

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril oder Sacubitril/Valsartan bestimmt.

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

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

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

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril bestimmt.

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

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

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

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

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

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

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

Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren²⁰ bei der Bestimmung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation von Enalapril ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Bestimmung der Patientenzahlen im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan war mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wurde daher von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation ausgegangen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

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

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

Aqumeldi (Wirkstoff: Enalapril) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2024):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

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

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

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

¹¹Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [letzter Zugriff am 8. Juli 2024] (KiGGS).
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril SMT	0,15 mg/kg - 0,3 mg/kg ≙ 1,74 mg – 20 mg	1,74 mg – 20 mg	7x 0,25 mg – 80 x 0,25 mg	365,0	2 555 x 0,25 mg – 29 200 x 0,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sacubitril/ Valsartan GEK	Kinder unter 40 KG				
	3,1 mg/kg = 36 mg	72 mg	6x 6 mg/6 mg	365,0	2 190,0 x 6 mg/6 mg
Sacubitril/ Valsartan FTA	Kinder ab 40 KG				
	72 mg/78 mg ¹² – 97 mg/103 mg	144 mg/ 156 mg – 194 mg/ 206 mg	6x 24 mg/26 mg – 2x 97 mg/103 mg	365,0	2190 x 24 mg/26 mg – 730 x 97 mg/103 mg
Captopril 1-Jährige LSE	0,3 mg /kg = 3,5 mg ≙ 3,5 ml	10,5 mg ≙ 10,5 ml	3x 3,5 ml	365,0	1 095 x 3,5 ml = 3 832,5 ml
Captopril 5-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 6,2 mg ≙ 6,2 ml	18,6 mg ≙ 18,6 ml	3x 6,2 ml	365,0	1 095 x 6,2 ml = 6 789 ml
Captopril 5 bis 6-Jährige TAB	0,3 mg/kg = 6,2 mg- 7,1 mg	18,75 mg	3x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x ½ 12,5 mg

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

Captopril 17-Jährige TAB	20,1 mg	56,25 mg	3x 12,5 mg + 3x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x 12,5 mg + 1 095 x ½ 12,5 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TAB = Tabletten					

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

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril 0,25 mg	100 SMT	141,54 €	2,00 €	7,21 €	132,33 €
Captopril 5 mg/ml	100 LSE	150,40 €	2,00 €	6,60 €	141,80 €
Captopril 12,5 mg ¹³	100 TAB	13,29 €	2,00 €	0,16 €	11,13 €
Sacubitril/Valsartan 6 mg/6 mg	60 GEK	25,04 €	2,00 €	0,00 €	23,04 €
Sacubitril/Valsartan 24 mg/26 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	0,00 €	453,98 €
Sacubitril/Valsartan 97 mg/103 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	0,00 €	453,98 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

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

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

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

¹³Festbetrag

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Enalapril (Aqumeldi); Stand: November 2023

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Enalapril (Aqumeldi); Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Enalapril (Herzinsuffizienz, ab Geburt bis ≤ 17 Jahre)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 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 20. Juni 2024 (BAnz AT 30.08.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Enalapril wie folgt ergänzt:

Enalapril

Beschluss vom: 15. August 2024

In Kraft getreten am: 15. August 2024

BAnz AT 17.09.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril oder Sacubitril/Valsartan

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es wurden keine bewertbaren Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Es wurden keine bewertbaren Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

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

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

ca. 3 000 Kinder und Jugendliche

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

ca. 70 Kinder

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enalapril	3 381,03 € - 38 640,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Captopril insgesamt:	60,94 € - 9 626,80 €
Captopril LSE 1 Jahr	5 434,49 €
Captopril LSE 5 Jahre	9 626,80 €
Captopril TAB 5 oder 6 Jahre	60,94 €
Captopril TAB 17 Jahre	182,81 €
Sacubitril/Valsartan	840,96 € - 5 072,53 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen; TAB = Tabletten	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enalapril	966,01 € - 4 347,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Captopril	776,36 € - 1 707,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

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:

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

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

b) Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

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

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 15. August 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.09.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Enalapril eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Enalapril (Herzinsuffizienz, < 18 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enalapril (Herzinsuffizienz, < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Enalapril
- **Handelsname:** Aqumeldi
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Proveca Pharma Limited

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1029)

Modul 1

(PDF 358,82 kB)

Modul 2

(PDF 299,25 kB)

Modul 3

(PDF 1,77 MB)

Modul 4

(PDF 3,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,54 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enalapril (Aqumeldi)

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1062/>

03.06.2024 - Seite 1 von 4

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Sacubitril/Valsartan oder Captopril

b) Kinder < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:

- Captopril

Stand der Information: November 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 03.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 578,67 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 206,24 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 **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 **24.06.2024** 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 - Enalapril - 2024-03-01-D-1029*). 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 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 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: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 11:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Proveca GmbH	20.06.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	17.06.2024
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	18.06.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	24.06.2024
Dr. Katja Weiss, Klinik f. angeborene Herzfeh-ler/Kinderkardiologie, DHZC, Charite	23.06.2024
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und an-geborene Herzfehler e.V. (DGPK)	24.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.06.2024

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
Proveca GmbH						
Fr. Dr. Müller	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Wilhelmi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schlüter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Löf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Zalesiak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Völkel	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Fr. Dr. Schmölder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und an-geborene Herzfehler e.V. (DGPK)						
Fr. Prof. Dr. Herberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						

Hr. Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
--------------------------	------	----	----	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Proveca Pharma Limited

Datum	20. Juni 2024
Stellungnahme zu	<p>Nutzenbewertung IQWiG</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 1794, Auftrag A24-25, Version 1.0 vom 28.05.2024</p> <p>und</p> <p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Enalapril (Aqumeldi®)</p> <p>Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren</p> <p>Vorgangsnummer: 2024-03-01-D-1029</p>
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>Hintergrund</p> <p>Enalapril (Aqumeldi®) wurde am 01. März 2024 in Deutschland eingeführt. Zeitgleich startete das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Am 03. Juni 2024 wurde fristgerecht der Bewertungsbericht des IQWiG und der Entwurf des G-BA für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, veröffentlicht.</p> <p>Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“. Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi®) ist davon auszugehen, dass Enalapril (Aqumeldi®) zur Behandlung der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Wirkstoff Enalapril gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO).</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischen Herzinsuffizienz, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird.</p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz bei Kindern ist eine schwerwiegende Erkrankung mit erhöhter Mortalitätsrate im Vergleich zu Kindern ohne Herzinsuffizienz, aber auch im Vergleich zu Erwachsenen mit Herzinsuffizienz [1-5]. Sie unterscheidet sich von der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen primär in der Ätiologie. Im Gegensatz zu den Erwachsenen, bei denen die häufigste Erkrankungsursache eine koronare Herzkrankheit oder Hypertonie ist, können die zugrundeliegenden Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz im Kindesalter in zwei Gruppen unterteilt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• strukturelle (angeborene) Anomalien, wie z. B. angeborene Herzfehler (<i>Congenital Heart Defects</i>, CHD) und• funktionelle (Arrhythmien) oder muskuläre (Kardiomyopathien) Anomalien bei strukturell normalem Herzen, wie z. B. die dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>, DCM). <p>Die pädiatrische Herzinsuffizienz kann somit bereits bei der Geburt auftreten oder sich in jedem Stadium der Kindheit entwickeln [6]. Sie bedarf regelhaft einer dauerhaften medikamentösen Therapie oft bereits im frühen Kindesalter. Umso wichtiger sind eine kindgerechte Darreichungsform und eine gute Verträglichkeit mit unbedenklichem</p>	<p>Gemäß Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet werden, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p> <p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheitsprofil, da es andernfalls zu Problemen mit der Therapieadhärenz und/oder zu hohen Raten an Therapieabbrüchen kommen kann.</p> <p>Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind für Kinder ungeeignet: Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar. In der Konsequenz ist in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezepturarzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar [7-11].</p> <p>Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztablette adressiert den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel, das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. Im Gegensatz zu Tabletten lösen sich die 2 mm kleinen Schmelztabletten bereits in wenigen Sekunden auf der Zunge oder in der Mund-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>höhle auf und müssen nicht als Ganzes hinuntergeschluckt werden. Ein weiterer großer Nutzen der niedrigdosierten Schmelztabletten ist, dass sie eine präzise Dosistitration erlauben, die insbesondere für die empfohlene langsame Hochtitation von einer Anfangsdosis auf eine Erhaltungsdosis vorteilhaft ist. Somit liegt mit Aqumeldi® erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril vor, mit einer geprüften sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt.</p> <p>Im Hinblick auf die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enalapril (Aqumeldi®) sind die mit der PUMA-Zulassung verbundenen oben ausgeführten bedeutsamen Therapieverbesserungen für die vulnerable pädiatrische Patientenpopulation aus Sicht von Proveca als mindestens nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen zu bewerten.</p> <p>Bei der formalen Bewertung des Zusatznutzens besteht ein konzeptionelles Problem, da PUMA-Arzneimittel naturgemäß keine neuen Wirkstoffe sind, sondern eine Zulassung eines altbekannten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffs speziell für die pädiatrische Population darstellen. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht grundsätzlich für die Bewertung von Kinderarzneimitteln keine speziellen Regeln vor, wie dies zum Beispiel bei Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (<i>Orphan Drugs</i>) der Fall ist. Die derzeitige formale Ausgestaltung der</p>	<p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril oder Sacubitril/Valsartan <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>frühen Nutzenbewertung mit ihrem Fokus auf RCTs – ohne gesonderte Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Besonderheiten bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln – ist mit der Nutzenbewertung eines PUMA-Arzneimittels nicht vereinbar.</p> <p>Stellungnahme</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt Proveca insbesondere zu vier allgemeinen Aspekten der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung von Enalapril (Aqumeldi®) in der Indikation Herzinsuffizienz Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie• Informationsbeschaffung• Studienpool• Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <p>Im zweiten Teil dieses Dokuments adressiert Proveca folgende spezifische Aspekte der Nutzenbewertung von Enalapril (Aqumeldi®):</p> <ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Patienten in der Zielpopulation• Kostendarstellung <p>Zum Schluss nimmt Proveca Stellung zum Entwurf des G-BA für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Der G-BA hat für Enalapril (Aqumeldi®) mit Informationsstand November 2023 folgende zVT bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz: Sacubitril/Valsartan oder Captopril • Für Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz: Captopril <p>Position von Proveca</p> <p>Zur Erstellung des Nutzendossiers zu Enalapril (Aqumeldi®), insbesondere zur Frage der zVT, hat Proveca am 13. Oktober 2022 ein Beratungsgespräch durch den G-BA in Anspruch genommen (Vorgangsnummer: 2022-B-192). Im Rahmen dieser Beratung hat der G-BA für Enalapril (Aqumeldi®) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT bestimmt [12]. Es wurde weiter konkretisiert, dass im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffklassen als Komparator eingesetzt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-Inhibitoren (ACEi) • Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker) • Betarezeptorenblocker • Diuretika 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril oder Sacubitril/Valsartan <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>zweckmäßige Vergleichstherapie für Enalapril:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</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 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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Mineralokortikoidrezeptorantagonisten • herzwirksame Glykoside <p>Die im Beratungsgespräch festgelegte zVT entspricht den Therapieempfehlungen der Leitlinien und der klinischen Behandlungspraxis. Die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene folgt, empfiehlt ACEi als Erstlinientherapie, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten [13, 14]. Somit werden die benannten Substanzklassen patientenindividuell als <i>Add-On</i>-Therapie zu ACEi gegeben.</p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel Aqumeldi® (Enalapril) gehört zu der Substanzklasse der ACEi und wird daher als Erstlinientherapie regelhaft für alle Patienten empfohlen, auch bereits im Anfangsstadium ohne Symptome.</p> <p><i>Captopril ist fester Bestandteil der zVT für Enalapril (Aqumeldi®)</i></p> <p>Der ACEi Captopril ist im gesamten Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi®) zugelassen. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada® eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [15, 16].</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><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Gemäß Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet werden, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p> <p>Zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion sind neben Enalapril der ACE-Hemmer Captopril, die</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Umfrage unter europäischen Ärzten bestätigt, dass für die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten entweder Enalapril oder Captopril verordnet werden [17]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V. Die Liste der notwendigen Kinderarzneimittel wurde basierend auf der "<i>WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th list, 2021</i>" in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften, den Fachabteilungen des BfArM sowie den Vertretungen im Beirat für Liefer- und Versorgungsengpässe erarbeitet [18].</p> <p>Die Umfrage unter europäischen Ärzten zeigte ebenfalls, dass alle teilnehmenden Ärzte ACEi für symptomatische Patienten mit DCM verordnen, 96 % als Anfangstherapie. Von den Ärzten, die asymptotische DCM-Patienten behandeln, greifen 91 % auf ACEi zurück.</p>	<p>Fixkombination aus einem ARB¹⁴ und ARNI¹⁵ Sacubitril/Valsartan, sowie Digitalisglykoside zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.</p> <p>zu 3. Folgender Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegt für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie) - Sacubitril/Valsartan vom 7. Dezember 2023.</p> <p>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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die</p>

¹⁴ARB = AT1-Rezeptorblocker

¹⁵ARNI = Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Praktisch alle Ärzte (97 %) gaben an, ACEi im Zusammenhang mit CHD zu verordnen [17]. Im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen bestätigt die Umfrage unter europäischen Ärzten den Einsatz von ACEi als Erstlinientherapie und die patientenindividuelle Verordnung der oben benannten Substanzklassen als <i>Add-On</i>-Therapie zu ACEi.</p> <p><i>Sacubitril/Valsartan kommt nicht als regelhafter Bestandteil der zVT für Enalapril (Aqumeldi®) infrage</i></p> <p>Im Gegensatz zu Captopril und Enalapril muss sich Sacubitril/Valsartan erst in der Versorgung und klinischen Behandlungspraxis von herzinsuffizienten Kindern etablieren. Seit dem 26. Mai 2023 ist Sacubitril/Valsartan (Entresto®) für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion zugelassen [19]. Die Beschlussfassung des G-BA erfolgte erst am 07. Dezember 2023.</p>	<p>wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</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“¹⁶ wurde seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Die Aussagen in der besagten Leitlinie sowie die Äußerungen der Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz die leitlinienbasierten Therapieoptionen von Erwachsenen in diesem Anwendungsgebiet grundsätzlich übernommen werden.</p> <p>Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen stellen ACE-Inhibitoren (ACEi), AT1-Rezeptorblocker, ARNI, Betarezeptorblocker, SGLT-2-Inhibitoren sowie MRA¹⁷ prognoseverbessernde Substanzgruppen dar.</p>

¹⁶AWMF-Registernummer 023/006 Stand 31.10.2015, gültig bis 30.10.2020

¹⁷MRA = Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der vor Kurzem erfolgten Zulassung und Nutzenbewertung besteht bisher nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung pädiatrischer Patienten, weshalb der Stellenwert derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Ungeachtet dessen kommt eine Anwendung von Sacubitril/Valsartan in der Zielpopulation von Enalapril (Aqumeldi®) regelhaft nicht infrage. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Erwachsenen hat Sacubitril/Valsartan bei erwachsenen Patienten, die bereits wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten und <u>die unter leitliniengerechter Therapie mit ACEi, Betarezeptorenblocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten weiter symptomatisch sind</u>, Vorteile bezüglich der Mortalität und der Rate an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen, ist jedoch mit einem erhöhten Risiko von Hypotonie verbunden [13]. Eine vergleichbare Aussage wird in der Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an</p>	<p>Sofern Erwachsene mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion noch nicht alle prognoseverbessernden Substanzen erhalten und weiterhin symptomatisch sind, soll unter Berücksichtigung individueller Therapieziele, Komorbidität und Verträglichkeit eine weitere Therapieintensivierung, einschließlich Diuretika, empfohlen werden.</p> <p>Gemäß Leitlinie¹⁸ liegt für die Anwendung von ARNI (<i>Sacubitril/Valsartan</i>) bei Erwachsenen, die mit ACEi/ARB vorbehandelt und weiterhin symptomatisch sind, Evidenz mit moderater Aussagesicherheit vor. Für nicht mit ACEi/ARB vorbehandelte Erwachsene und/oder mit <i>de novo</i> Herzinsuffizienz ist die Aussagesicherheit der Evidenz niedrig. Zusammenfassend empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen mit fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie mit ACEi/ARB oder ggf. auch initial.</p> <p>Digitalisglykoside können lediglich Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit</p>

¹⁸Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. 2023 [abgerufen am 18.07.2024] DOI: 10.6101/AZQ/000510.
<https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V getroffen [20]. Hier heißt es: <i>„Bei Patientinnen und Patienten die unter einer optimalen Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, einem Beta-blocker und einem MRA weiterhin symptomatisch sind, wird eine Umstellung des ACE-Hemmers/ARB auf ARNI (Sacubitril/Valsartan) empfohlen.“</i></p> <p>Somit wird Sacubitril/Valsartan zur Intensivierung der Therapie erst erwogen, wenn eine leitliniengerechte Therapie mit ACEi und weiteren Substanzklassen als <i>Add-On</i>-Therapie nicht (mehr) ausreichend ist und die Symptome persistieren [13].</p> <p>Dementsprechend besteht auch der Therapiealgorithmus zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus ACEi als Erstlinientherapie, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und/oder Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; und erst nach Versagen dieser optimierten Therapieoptionen kommt die fixe Kombination Sacubitril/Valsartan infrage.</p> <p>Sacubitril/Valsartan kommt also in aller Regel erst in hinterster Therapielinie für Patienten zur Anwendung, für die eine ACEi-basierte Therapie nicht mehr indiziert ist. Das Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi®) umfasst hingegen ausschließlich Patienten mit Indikation für eine Behandlung mit ACEi. Die für Sacubitril/Valsartan primär relevante Patientenpopulation mit persistierender Symptomatik trotz</p>	<p>prognoseverbessernden Wirkstoffen erheblich symptomatisch bleiben, dosiert nach Zielplasmakonzentration, empfohlen werden.</p> <p>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.</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>Sacubitril/Valsartan ist ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Anwendung bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen zugelassen.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorangegangener leitliniengerechter ACEi-basierter Therapie inkl. Therapieintensivierung mit weiteren Substanzklassen entspricht nicht der Zielpopulation von Enalapril (Aqumeldi®). Sacubitril/Valsartan kann daher aus Sicht von Proveca weder als eine adäquate Therapiealternative für einen ACEi angesehen werden noch kann es einen regelhaften Bestandteil einer zVT für Enalapril (Aqumeldi®) darstellen.</p> <p>Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung aller Aspekte, wie den Leitlinienempfehlungen, der klinischen Behandlungspraxis und dem Zulassungsstatus im Anwendungsgebiet, ergibt sich aus Sicht von Proveca einzig der ACEi Captopril als zweckmäßiger Komparator. Die weiteren im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe relevanten Substanzklassen, wie Betarezeptorenblocker, Diuretika, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und herzwirksame Glykoside, werden patientenindividuell als <i>Add-On</i>-Therapie zu ACEi gegeben.</p> <p>Sacubitril/Valsartan kann aus Sicht von Proveca nicht als adäquater Komparator für einen ACEi angesehen werden, da es in aller Regel außerhalb des Anwendungsgebiets der ACEi, nämlich bei persistierender Symptomatik trotz bereits erfolgter ACEi-basierter Therapie und Therapieintensivierung mit weiteren Substanzklassen angewendet wird. Daher stellt Sacubitril/Valsartan keinen regelhaften Bestandteil einer zVT für Enalapril (Aqumeldi®) dar.</p>	<p>Ausgehend von den zugelassenen medikamentösen Optionen für das Anwendungsgebiet wird zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden.</p> <p>Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Captopril und Sacubitril/Valsartan sowie der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz für die Patientenpopulation a) Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen bis ≤ 17 Jahre Captopril oder Sacubitril/Valsartan als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation b) Säuglinge und Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr wird der Wirkstoff Captopril 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>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Informationsbeschaffung</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>Im Abschnitt I 3 der IQWiG-Nutzenbewertung vertritt das IQWiG die Auffassung, dass die dargelegte Informationsbeschaffung für den direkten Vergleich und die weiteren Untersuchungen nicht geeignet sei, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Konkret bemängelt das IQWiG, dass in allen bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach der Darreichungsform „Schmelztablette/Minitablette“ gesucht wurde und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden wurde.</p> <p>Position von Proveca</p> <p>Der Auffassung des IQWiG kann aus Sicht von Proveca nicht gefolgt werden.</p> <p>Enalapril ist ein altbekannter Wirkstoff. Aqumeldi® unterliegt nur aufgrund der PUMA-Zulassung gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Dossierpflicht besteht bei PUMA-Arzneimitteln produktbezogen, nicht wirkstoffbezogen. Dass sich die Nutzenbewertung eines PUMA-Arzneimittels auf das zu bewertende Arzneimittel und nicht auf den altbekannten Wirkstoff bezieht, zeigte sich besonders deutlich bei der Bewertung von Hydrocortison</p>	<p><u>Ausschluss der Studie PANORAMA-HF (Vergleich Enalapril mit Sacubitril/Valsartan)</u></p> <p>Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Bewertung der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz (Patientenpopulation a) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit</p>

(Alkindi®), in der sich das PUMA-Arzneimittel Alkindi® mit dem Wirkstoff Hydrocortison (nicht Alkindi®) vergleichen musste [21].

Der Fokus der Nutzenbewertung liegt auf dem zu bewertenden Arzneimittel Aqumeldi® und nicht dem altbekannten Wirkstoff Enalapril (nicht Aqumeldi®). Entsprechend heißt es in der Modulvorlage des G-BA beispielsweise zum einem „*Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden*“ und zum anderen „*Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden*“.

Aus diesen Gründen ist im Rahmen der Informationsbeschaffung eine Eingrenzung auf das zu bewertende Arzneimittel erforderlich und sachgerecht. Entscheidendes Merkmal des neuen PUMA-Arzneimittels Aqumeldi® ist die neuartige, kindgerechte Darreichungsform als Schmelztablette. Daher ist die Einbeziehung der Darreichungsform in die Suchstrategien sachgerecht.

Fazit

Aus Sicht von Proveca sind die durchgeführten Recherchen sachgerecht und geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse für die Nutzenbewertung des zu bewertenden PUMA-Arzneimittels Aqumeldi® sicherzustellen.

An dieser Stelle zeigt sich erneut, dass sowohl die Verfahrensordnung des G-BA als auch das Methodenpapier des IQWiG bei der Bewertung eines PUMA-Arzneimittels an ihre Grenzen stoßen und die frühe Nutzenbewertung eines altbekannten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffs, der speziell für die vulnerable pädiatrische Population in einer kindgerechten Darreichungsform zugelassen wurde, ein konzeptionelles Problem aufweist.

der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan.¹⁹ Dieser Vergleich entspricht grundsätzlich der Umsetzung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF aus, da diese das definierte Selektionskriterium einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag nicht erfüllt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Studie PANORAMA-HF auszuschließen, wird als nicht sachgerecht erachtet. Zwar ergeben sich Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF (*0,2 mg/kg pro Einzeldosis zweimal täglich, maximal 20 mg pro Tag*) und der empfohlenen Erhaltungsdosis von Enalapril gemäß Zulassung (*0,15 bis 0,3 mg/kg, maximal 20 mg pro Tag*), jedoch rechtfertigt dies nicht den Studienausschluss.

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

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

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Studienpool</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>Das IQWiG identifiziert bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Fragestellung 1 die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PANORAMA-HF zum direkten Vergleich von Enalapril mit der zVT Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion und schließt diese trotz nicht zulassungskonformer Darreichungsform und Dosierung von Enalapril (nicht Aquemeli®) in die Nutzenbewertung ein.</p>	

¹⁹Hinsichtlich der Bewertung der Studie PANORAMA-HF siehe Beschluss und Tragende Gründe zur frühen Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im neuen Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion im Alter von 1 bis 17 Jahren <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/#beschluesse> sowie den entsprechenden IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A23-56 und Addendum A23-103).

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von Proveca</p> <p>Aus Sicht von Proveca ist die RCT PANORAMA-HF nicht nur aufgrund der nicht zulassungskonformen Darreichungsform und Dosierung von Enalapril (<u>nicht</u> Aqumeldi®) auszuschließen, sondern insbesondere, weil es sich nicht um das zu bewertende Arzneimittel Aqumeldi® handelt. Wie im vorigen Abschnitt bereits erläutert, erfolgt die Nutzenbewertung von PUMA-Arzneimitteln produktbezogen, nicht wirkstoffbezogen.</p> <p>Der Einschluss der PANORAMA-HF-Studie in die Nutzenbewertung des IQWiG ist daher nicht nachvollziehbar. Erneut ignoriert das IQWiG die Besonderheiten der Nutzenbewertung eines PUMA-Arzneimittels.</p> <p>Hinzu kommt, dass aus Sicht von Proveca Sacubitril/Valsartan kein regelhafter Bestandteil einer zVT für die Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eines ACEi sein kann (siehe Punkt 1).</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht von Proveca ist der Studienpool vollständig. Die Studie PANORAMA-HF, in der Aqumeldi® nicht untersucht wurde, ist nicht Bestandteil der Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Aqumeldi®.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis ≤ 17 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vor. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>In die Studie WP08 wurden 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen, die eine Herzinsuffizienz mit Anzeichen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion aufwiesen. In die Studie WP09 wurden 70 Kinder ab der Geburt bis < 6 Jahre mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen, die eine Reduzierung der Nachlast mittels medikamentöser Therapie benötigten. Insgesamt wurden 86 Kinder in der Extensionsstudie WP10 weiterbehandelt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die vorgelegten Studien WP08, WP09 und WP10 keinen Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind die Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
<p>4. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Position des IQWiG</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet und leitet für beide vom G-BA festgelegten Fragestellungen einen nicht belegten Zusatznutzen ab.</p> <p>Position von Proveca</p> <p>An dieser Stelle wird erneut deutlich, dass sowohl die Verfahrensordnung des G-BA als auch das Methodenpapier des IQWiG bei der Bewertung eines PUMA-Arzneimittels an ihre Grenzen stoßen.</p> <p>Bei der formalen Bewertung des Zusatznutzens besteht ein konzeptionelles Problem, da PUMA-Arzneimittel naturgemäß keine neuen Wirkstoffe sind, sondern eine Zulassung eines altbekannten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffs speziell für die pädiatrische Population darstellen.</p> <p>Trotz der fehlenden Neuartigkeit des Wirkstoffs werden PUMA-Arzneimittel – produktbezogen, nicht wirkstoffbezogen – aufgrund von § 2 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA der frühen Nutzenbewertung unterworfen. Hieraus ergeben sich eine Reihe von methodischen und konzeptionellen Schwierigkeiten. Besonders hervorzuheben ist, dass in einem vulnerablen pädiatrischen Patientenkollektiv aus ethischen Gründen häufig keine für die Nutzenbewertung formal geeignete Evidenz generiert werden kann, da ein explizites Ziel der Kinderarzneimittelentwicklung die Vermeidung nicht notwendiger Studien ist (z. B. direkter Vergleich einer kindgerechten Darreichungsform eines bekannten Wirkstoffs gegenüber einer nicht kindgerechten Darreichungsform des gleichen Wirkstoffs in einer pädiatrischen Studienpopulation). Ebenso können aus ethischen Gründen auch nur bestimmte, für die Nutzenbewertung formal nicht geeignete (z. B.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Aqumeldi mit dem Wirkstoff Enalapril.</p> <p>Enalapril ist zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.</p> <p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril oder Sacubitril/Valsartan bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>Zwar identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan, schließt jedoch diese Studie aufgrund</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einarmige) Studiendesigns vertretbar sein. Somit ist in bestimmten Konstellationen von vornherein die Ableitung eines Zusatznutzens formal nicht möglich, obwohl die mit der EMA eng abgestimmte und gemäß dem Pädiatrischen Prüfplan (PIP) generierte Evidenz für ein PUMA die vollständige und bestmögliche Evidenzlage darstellt. Hieraus ergibt sich das konzeptionelle Problem, dass im AMNOG-Verfahren u. U. systematisch Daten nicht berücksichtigt werden, deren Erhebung von der Zulassungsbehörde vorgegeben und als adäquat zum Nachweis des medizinischen Nutzens erachtet wurden. Ebenso werden wichtige und von der EMA anerkannte Vorteile, zu deren Förderung das PUMA-Konzept von der EU eingeführt wurde, aus rein formalen Gründen nicht berücksichtigt. Hierzu gehören insbesondere die Generierung essenzieller fehlender Daten zur Substantiierung der wirksamen und sicheren Anwendung des Wirkstoffs bei Kindern, die Entwicklung altersgerechter Darreichungsformen zur Erhöhung der Dosissicherheit und das Obsoletmachen einer mit erheblichen Risiken und Rechtsunsicherheit verbundenen <i>Off-Label-Anwendung</i> des Wirkstoffs. Aufgrund der Häufigkeit von <i>Off-Label-Use</i> in der pädiatrischen Population und den damit einhergehenden juristischen Hürden und therapeutischen Risiken ist die Entwicklung von Kinderarzneimitteln gesellschaftlich gewollt und schließlich auch politisch gefördert, was sich in der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 widerspiegelt. Folglich läuft die Nutzenbewertung von PUMA-Arzneimitteln in ihrer derzeitigen Form der Zielsetzung der europäischen Gesetzgebung zur Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln zuwider. Eine gesonderte Berücksichtigung der regulatorischen und klinischen Besonderheiten bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln im Rahmen der Nutzenbewertung wäre daher sachgerecht.</p>	<p>geringfügiger Abweichungen von den zugelassenen Enalapril-Dosierungen aus. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF ist nicht sachgerecht. Die Gabe von Enalapril in der Studie stellt eine hinreichende Annäherung an eine zulassungskonforme Anwendung dar.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der gängige <i>Off-Label-Use</i> von Enalapril (nicht Aquumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet basierte vorwiegend auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend waren Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann.</p> <p>Neben dem <i>Off-Label-Use</i> und den unklaren Dosierungen stellte das Fehlen kindgerechter Darreichungsformen einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für eine verringerte Wirksamkeit und ein ungünstigeres Sicherheitsprofil dar. Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind für Kinder ungeeignet: Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar. In der Konsequenz war in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezepturarzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar.</p>	

Stellungnehmer: Proveca Pharma Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Aqumeldi® steht nun erstmals ein Fertigarzneimittel des Wirkstoffs Enalapril zur Verfügung, das in einer kindgerechten Darreichungsform im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde, sodass eine sichere Behandlung mit einer wirksamen Dosierung für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz möglich ist.</p> <p>Die Bedeutung der Zulassung einer kindgerechten Darreichungsform von Enalapril hat der G-BA implizit bereits gewürdigt, indem er im Nutzenbewertungsverfahren zu Sacubitril/Valsartan Enalapril mit explizitem Verweis auf Aqumeldi® bereits als Teil der zVT bestimmt hat, obwohl das Nutzenbewertungsverfahren zu Enalapril (Aqumeldi®) noch nicht gestartet war [22]. Die Anerkennung der bedeutsamen Therapieverbesserungen durch eine kindgerechte Darreichungsform sollte auch in der vorliegenden Nutzenbewertung von Enalapril (Aqumeldi®) Rechnung getragen werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Im Hinblick auf die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enalapril (Aqumeldi®) sind die mit der PUMA-Zulassung verbundenen bedeutsamen Therapieverbesserungen für die vulnerable pädiatrische Patientenpopulation aus Sicht von Proveca als mindestens nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen zu bewerten.</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)
II 1.3.2 S. 48	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„In der Zwischenzeit steht mit Sacubitril/Valsartan eine neue zugelassene therapeutische Option zur Behandlung zur Verfügung.“</i></p> <p>Position von Proveca Wie oben bereits zum allgemeinen Aspekt der zVT-Bestimmung erörtert (siehe Punkt 1), ist Sacubitril/Valsartan aus Sicht von Proveca eine erst vor Kurzem zugelassene therapeutische Option zur Behandlung der Herzinsuffizienz, die erst Anwendung findet, wenn trotz bereits erfolgter leitliniengerechter Therapie mit ACEi und Therapieintensivierung mit weiteren Wirkstoffen als <i>Add-On</i>-Therapie die Symptomatik persistiert. Diese Patientenpopulation liegt außerhalb der Zielpopulation für eine ACEi-basierte Therapie, wie sie das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) darstellt.</p>	
II 1.3.2 S. 48	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation Zitat aus der Nutzenbewertung</p>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Zu Schritt 4: Verordnung mit ACEi Im Weiteren schränkt der pU die Population zusätzlich auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die nur eine Verordnung von ACEi aufwiesen. Dieses Vorgehen begründet der pU nicht. Diese Einschränkung ist mit Unsicherheit behaftet, da nicht alle Wirkstoffe der Wirkstoffklasse ACEi spezifisch für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets zugelassen sind.“</i></p> <p>Position von Proveca</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Enalapril (Aqumeldi®) an verschiedenen Stellen auf potenzielle Quellen von Unsicherheiten hin.</p>	<p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Für die Angabe der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der jeweiligen Patientenpopulation wird die Berechnung des IQWiG berücksichtigt.²⁰</p> <p>Es wird auf Basis der Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet von Enalapril nur Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz umfasst sind, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p> <p>Zur Einordnung der Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</p>

²⁰Dossierbewertung des IQWiG Enalapril, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 28.05.2024.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen möglichen Unsicherheiten in den einzelnen Herleitungsschritten basieren u. a. auf generellen methodischen Limitationen von Sekundärdatenanalysen, welche aufgrund des Fehlens belastbarer Primärdaten im Anwendungsgebiet zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen wurden.</p> <p>Die von Proveca vorgelegte Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ist speziell für das Nutzendossier durchgeführt worden. Die Analyse beruht auf den allgemeinen Therapieempfehlungen der Leitlinien und der klinischen Behandlungspraxis.</p> <p>Das Anwendungsgebiet des ACEi Enalapril (Aqumeldi®) umfasst nur Patienten, für die eine ACEi-Therapie angezeigt ist.</p>	<p>liegen Angaben zur GKV-Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan aus dem Jahr 2023. Im Vergleich zum Bewertungsverfahren von Sacubitril/Valsartan²¹ liegen die angegebenen Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) von Enalapril höher.</p> <p>Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren²⁰ bei der Bestimmung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation von Enalapril ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Bestimmung der Patientenzahlen im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur</p>

²¹Dossierbewertung des IQWiG Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 31.10.2023.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ACEi werden regelhaft für alle herzinsuffizienten Patienten mit oder ohne Symptome als Erstlinientherapie empfohlen, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten [13, 14].</p> <p>Sowohl eine Umfrage unter europäischen Ärzten als auch die deutsche S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen bestätigen den bei vielen Wirkstoffen unumgänglichen <i>Off-Label-Use</i> als Therapiestandard bei herzinsuffizienten Kindern [14, 17].</p> <p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden in der Routinedatenanalyse alle minderjährigen Vollversicherten mit mindestens einer gesicherten Diagnose für Herzinsuffizienz oder für eine Herzerkrankung, die zur Herzinsuffizienz führen kann, und <u>mit zusätzlich mindestens einer Verordnung eines ACEi</u> erfasst und anschließend alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Anzahl der Minderjährigen in Deutschland hochgerechnet [23]. Dies schließt sowohl Patienten ein, die ACEi als Monotherapie erhielten, als auch Patienten, denen ACEi in Kombination mit anderen Wirkstoffen verordnet wurden, und spiegelt sowohl die Zielpopulation als auch die klinische Behandlungspraxis herzinsuffizienter Kinder wider.</p>	<p>Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan war mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wurde daher von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation ausgegangen.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II 2 S. 51	<p>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Captopril ist als Tablette und als Lösung zum Einnehmen verfügbar. Der pU berücksichtigt im Rahmen der vorliegenden Bewertung Captopril ausschließlich in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen, obwohl Captopril auch in der Darreichungsform als Tablette angewendet werden kann.“</i></p> <p>Position von Proveca</p> <p>Die Nutzenwertung bezieht sich auf das PUMA-Arzneimittel Aqumeldi® (Enalapril), das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. Mit Aqumeldi® steht erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril, mit einer geprüften sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt, zur Verfügung.</p> <p>Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind insbesondere für jüngere Kinder ungeeignet: Erstens können diese häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar.</p>	<p>Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von < 1 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Filmtablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet. Vorliegend eignet sich die niedrigste mögliche Dosierung der Captopril Tabletten (6,25 mg je Anwendung) erst für 5-jährige Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg. Gemäß Fachinformation von Captopril beträgt die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr 0,3 mg/kg. Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegt die Anfangsdosis bei 0,15 mg/kg.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der klinischen Praxis ist die kindgerechte Darreichungsform mit niedriger Wirkstärke insbesondere für jüngere Kinder (0–5 Jahre), die häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen, relevant [24].</p> <p>Für ältere Kinder und Jugendliche, die bereits Tabletten von regulärer Größe schlucken und bereits auf hochdosierte Tabletten mit Captopril oder Enalapril (nicht Aqumeldi®) zurückgreifen können, wäre ein Vergleich der Kosten von Enalapril-Tabletten (nicht Aqumeldi®) und Captopril-Tabletten prinzipiell möglich. Jedoch liegen diese mit Tabletten behandelten Patienten außerhalb der Zielpopulation von Enalapril (Aqumeldi®).</p> <p>Für die Patienten im Anwendungsgebiet, die Enalapril (Aqumeldi®) in kindgerechter Darreichungsform benötigen, ist der Vergleich von Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztablette mit der kindgerechten Darreichungsform von Captopril (Noyada®) daher adäquat und sachgerecht.</p>	<p>Für die Kinder ab 6 Jahren werden die Kosten von Captopril Tabletten dargestellt.</p>

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. 2–3	<p>Der folgende Abschnitt der Stellungnahme bezieht sich auf den Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V.</p> <p>Position des G-BA</p> <p>Der G-BA hat im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V folgende Feststellungen getroffen:</p> <p>a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</p> <p>Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Enalapril im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril/Valsartan (Entresto®) <p>b) Kinder < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a 	<p>6. 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</p> <p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u></p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abs. 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Position von Proveca</p> <p>Entgegen der Benennung durch den G-BA darf Enalapril (Aqumeldi®) jedoch aufgrund entsprechender Gegenanzeigen <u>nicht</u> in Kombination mit Sacubitril/Valsartan (Entresto®) eingesetzt werden, was sich direkt aus den jeweiligen Fachinformationen ergibt.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass der G-BA für die Benennung als Kombinationstherapie vornehmlich eine Prüfung der Angaben in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiet) und 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen vornimmt.</p> <p>In Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ der Fachinformation von Enalapril (Aqumeldi®) ist die Kombination mit Sacubitril/Valsartan bereits als Kontraindikation aufgeführt [25].</p> <p>Auch im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ heißt es: <i>„Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern und Nephilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-</i></p>	<p>– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>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.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. [25].</p> <p><i>Vice versa</i> finden sich vergleichbare Angaben in der Fachinformation von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) [19].</p> <p>Bereits im Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation wird der allgemeine Hinweis gegeben, dass Entresto® nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) gegeben werden sollte.</p> <p>Ebenfalls wird im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern explizit als Kontraindikation gelistet. Im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ heißt es: „<i>Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert</i>“ bzw. „<i>Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Neprilysin (NEP) und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann.</i>“ [19].</p> <p>Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung der Angaben in den Fachinformationen ist</p>	

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)
	die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, wie Enalapril (Aqumeldi®) und Sacubitril/Valsartan (Entresto®) kontraindiziert . <u>Aufgrund dieses Sachverhaltes ist die Benennung der entsprechenden Kombination zu streichen.</u>	

Literaturverzeichnis

1. Das BB (2018): Current State of Pediatric Heart Failure. *Children*; 5(7):88.
2. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. (2018): Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*; 39(3):415-36.
3. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. (2012): Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*; 18(6):459-70.
4. Wittlieb-Weber CA, Lin KY, Zaoutis TE, O'Connor MJ, Gerald K, Paridon SM, et al. (2015): Pediatric Versus Adult Cardiomyopathy and Heart Failure Related Hospitalizations: A Value-Based Analysis. *Journal of Cardiac Failure*; 21(1):76-82.
5. Deutsche Herzstiftung (2023): Deutscher Herzbericht 2022. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: <https://herzstiftung.de/system/files/2023-09/DHB22-Herzbericht-2022.pdf>.
6. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. (2013): Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*; 29(12):1535-52.
7. Balan S, Hassali MA, Mak VSL (2015): Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 80(6):1269-80.
8. Male C, Neubert A, Grytli H, Gradwohl C, Strommer B, Lagler FB, et al. (2022): Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 170(3):207-16.
9. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. (2013): Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*; 13:81.
10. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M (2011): Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*; 67(1):26-32.
11. European Medicines Agency (EMA) (2004): Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-192.
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/version-4>.
14. Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006I_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.

15. ETHYPHARM (2022): Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 12.06.2024].
URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
16. ETHYPHARM (2022): Noyada 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 12.06.2024].
URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
17. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, et al. (2019): Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatrics Open*; 3(1):e000365 1-12.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V gem. Bekanntmachung BAnz AT 24.05.2024 B3 vom 24.05.2024. [Zugriff: 12.06.2024].
URL:
<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/ALBVVG/node.html>.
19. Novartis Europharm Limited (2015): Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2023
[Zugriff: 12.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, zuletzt geändert am 16. November 2023, in Kraft getreten am 9. März 2024. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3399/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-03-09.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Hydrocortison. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5380/2018-11-01_AM-RL-XII_Hydrocortison_D-359_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre). [Zugriff: 12.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10019/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_TrG.pdf.
23. Proveca Pharma Limited (2023): Auswertung der von Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland anhand der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB).
24. European Medicines Agency (EMA) (2006): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [Zugriff: 12.06.2024]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.

25. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 13.06.2024].
URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17.06.2024
Stellungnahme zu	Enalapril – Aqumeldi (2024-03-01-D-1029)
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 03.06.2024 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 Enalapril in folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>AQUMELDI wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren (Europäische Kommission, 2024a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</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 Kommission, 2024b). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz zur der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes, chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Enalapril.</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>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Enalapril einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</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>
<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>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</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>
<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 Enalapril 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 Kommission. (2024a). Aqumeldi - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 17, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aqumeldi-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 17, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche). Retrieved June 17, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7521/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enalapril_D-1029.pdf

5.3 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18. Juni 2024
Stellungnahme zu	Enalapril / Aqumeldi
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen einer Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. Ein Hinweis auf diesen nicht unerheblichen Zusammenhang ist der vorliegenden Dossierbewertung bedauerlicherweise nicht zu entnehmen.</p> <p>Das Fertigarzneimittel wird angewendet zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“.</p> <p>Insbesondere eine chronische Herzinsuffizienz bei Kindern ist schwerwiegend und führt zu erhöhter Sterblichkeit. Sie kann angeboren sein oder sich im Laufe der Kindheit entwickeln.</p> <p>Von großer Wichtigkeit sind daher eine kindgerechte Darreichungsform und eine gute Verträglichkeit mit unbedenklichem Sicherheitsprofil. Dies ermöglicht eine adäquate Behandlung der betroffenen Kinder und erhält die Therapieadhärenz.</p>	<p>Der Wirkstoff Enalapril gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO).</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinsichtlich der Bedeutung der vorliegenden PUMA wird auf folgende Passage des EPAR²² verwiesen: „<i>To address the unmet medical need for a licensed enalapril product for children with heart failure, a Framework 7 project (“Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents”, LENA) was conducted between November 2013 and April 2019.</i>“</p> <p><u>Zusatznutzen einer kindgerechten Darreichungsform mit dem Wirkstoff Enalapril per se gegeben</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ergibt sich für das vorliegende Arzneimittel bereits aus allgemeinen Erwägungen auf Basis der Fachinformation bzw. der behördlich genehmigten Texte wie dem European Public Assessment Report der Europäischen Arzneimittelagentur EMA unter Berücksichtigung des Zulassungskonzepts für Arzneimittel für die pädiatrische Verwendung (PUMA).</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Aqumeldi mit dem Wirkstoff Enalapril.</p> <p>Enalapril ist zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.</p> <p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril oder Sacubitril/Valsartan bestimmt.</p>

²²Europäische Arzneimittelagentur, EPAR Aqumeldi (EMA/481595/2023), verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqumeldi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Aufruf: 18.06.2024)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Enalapril (Aqumeldi®) liegt in der Form einer Schmelztablette vor und deckt den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel in kindgerechter Darreichungsform.</p> <p>Im Gegensatz zu klassischen Tabletten zerfallen Schmelztabletten in der Mundhöhle und müssen nicht als Ganzes hinuntergeschluckt werden. Zudem ermöglichen die niedrigdosierte Schmelztabletten eine präzise Dosistitration, die insbesondere für die empfohlene langsame Hochtitation von einer Anfangsdosis auf eine Erhaltungsdosis vorteilhaft ist. Mit dem Fertigarzneimittel Aqumeldi wurde der Wirkstoff Enalapril erstmalig in einer pädiatrischen Formulierung verfügbar gemacht und eine sichere, individuelle und gewichtsbezogene Dosierung ermöglicht. Insbesondere aufgrund dieses Vorteils wurde die PUMA-Zulassung erteilt.</p> <p>Mit den bis dato zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Enalapril bestand insbesondere im Hinblick auf Kinder keine hinreichende Möglichkeit der erforderlichen individuellen Dosierung. Folglich bestand ein therapeutischer Bedarf für ein pädiatrisches Fertigarzneimittel für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder, das mit Aqumeldi nun vorliegt.</p> <p>Bisher mussten aufgrund fehlender pädiatrischer Fertigarzneimittel oftmals Rezepturen in Apotheken und/oder die Verabreichung von Verdünnungen erfolgen. Bspw. aufgrund einer uneinheitlichen Verteilung des Wirkstoffs können auf diesem Weg Über- und Unterdosierungen nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Dies ist der Grund, warum die Entwicklung von speziellen auf</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>Zwar identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan, schließt jedoch diese Studie aufgrund geringfügiger Abweichungen von den zugelassenen Enalapril-Dosierungen aus. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF ist nicht sachgerecht. Die Gabe von Enalapril in der Studie stellt eine hinreichende Annäherung an eine zulassungskonforme Anwendung dar.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit geprüften Kinderarzneimitteln mit kindgerechten Darreichungsformen durch die EU-Kinderarzneimittelverordnung im öffentlichen Interesse liegt und besonders gefördert wird.</p> <p>Die vorgenannten Argumente sind aus Sicht des Verbandes ausreichend, um im konkreten Fall einen patientenrelevanten Zusatznutzen einer speziell für Kinder zugelassenen mit einer für diese Bevölkerungsgruppe optimierten Darreichungsform anzuerkennen.</p> <p>Dies steht auch im Einklang mit § 5 Absatz 2 Satz 2 der AM-NutzenV. Hier heißt es wörtlich: <i>„Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“</i></p> <p>Ergeben sich Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels aus der Fachinformationen der Arzneimittel (bzw. den behördlich im Rahmen der Zulassung genehmigten Texte insgesamt), so ist aus diesen Aussagen auch ein Zusatznutzen ableitbar.</p> <p>So heißt es im vorgenannten EPAR im Abschnitt „2.1.5. Management“ auf Seite 11: <i>„The importance of pharmacological treatment in PHF, especially dilated cardiomyopathies, is emphasized by the low availability of donor hearts. Owing to this scarcity, mortality within the first year of presentation remains extremely high, highlighting the need for optimal treatment in children to prevent or postpone transplantation. In children, whilst in clinical practice enalapril is used for similar indications as adults, in the European Union (EU) it is only licensed for use in children with hypertension and a body weight over 20</i></p>	<p>Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>kg. In children with heart failure the doses of enalapril used (off-label) are based on empirical evidence combined with data extrapolated from adult studies. A further challenge regarding dosing of ACE-I in paediatrics is the lack of authorised age-appropriate formulations licensed for use in paediatric heart failure throughout EU.</i></p> <p><i>Therefore, there is an unmet medical need for a licensed medicinal product for children with heart failure that could be administered with age-appropriate formulations."</i></p> <p>Aus Sicht des BPI sollte der G-BA dieser Beurteilung der Europäischen Arzneimittelagentur folgend für Enalapril in der vorliegenden Form eines PUMA-Arzneimittels einen Zusatznutzen ebenfalls anerkennen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

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

Datum	24. Juni 2024
Stellungnahme zu	Enalapril, Aqumeldi® (Herzinsuffizienz, < 18 Jahre) (2024-03-01-D-1029)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Enalapril, Aqumeldi® für die Behandlung der Herzinsuffizienz ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren seit 2023 zugelassen [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.06.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Population von Kindern und Jugendlichen im Alter bis < 18 Jahren [2].</p> <p>BMS möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Enalapril 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 geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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 S. II.11	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt in seiner Bewertung des Vorgehens des pUs zur Herleitung der GKV-Zielpopulation zu Schritt 3: Kinder und Jugendliche mit medikamentöser Behandlung u.a. an.: „...Des Weiteren ist die Leitlinie veraltet [4]. ...“ [2].</p> <p>Die Behandlung pädiatrischer Patienten orientiert sich in Deutschland an der verfügbaren nationalen S2k-Leitlinie [3], welche sich auf die Diagnostik und Therapie bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz konzentriert. Aktuell befindet sich die Leitlinie in Überarbeitung. Die Empfehlungen dieser Leitlinie beruhen neben den Fachinformationen auf Erfahrungswerten und dem</p>	<p>Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Für die Angabe der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der jeweiligen Patientenpopulation wird die Berechnung des IQWiG berücksichtigt.²³</p> <p>Es wird auf Basis der Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet von Enalapril nur Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz umfasst sind, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p>

²³ Dossierbewertung des IQWiG Enalapril, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 28.05.2024.

Stellungnehmer:

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>Expertenkonsensus der Leitlinienkommission für Off-Label-Use, welcher im pädiatrischen Bereich üblich ist. Aus Sicht von BMS stellt die nationale S2k-Leitlinie "Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz" [3] die best-verfügbare Leitlinie dar und sollte daher so berücksichtigt werden.</p>	<p>Zur Einordnung der Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis 17 Jahre mit Herzinsuffizienz liegen Angaben zur GKV-Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan aus dem Jahr 2023. Im Vergleich zum Bewertungsverfahren von Sacubitril/Valsartan²⁴ liegen die angegebenen Patientenzahlen in der Patientenpopulation a) von Enalapril höher.</p> <p>Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren²⁰ bei der Bestimmung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation von Enalapril ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit</p>

²⁴ Dossierbewertung des IQWiG Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 31.10.2023.

Stellungnehmer:

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)
		Unsicherheiten behaftet. Auch die Bestimmung der Patientenzahlen im vorangegangenen Bewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan war mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wurde daher von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation ausgegangen.

Literaturverzeichnis

1. Proveca Pharma Limited. 2023. *Fachinformation Aqumeldi® 0,25 mg Schmelztabletten. Stand November 2023.* URL: [Aqumeldi® 0,25 mg Schmelztabletten \(fachinfo.de\)](https://www.fachinfo.de/Aqumeldi-0,25-mg-Schmelztabletten) [zuletzt aufgerufen am 19.06.2024]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 URL [A24-25 - Enalapril - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/A24-25-Enalapril-Nutzenbewertung-gemaess-35a-SGB-V-Version-1.0) [zuletzt aufgerufen am 03.06.2024].
3. Rickers C, Lärer S, Diller GP et al. S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. 2015.URL: [LL Chronische Herzinsuffizienz Nov 2015 Rickers.pdf \(dgpk.org\)](https://www.dgpk.org/LL-Chronische-Herzinsuffizienz-Nov-2015-Rickers.pdf) [zuletzt aufgerufen am 19.06.2024]

5.5 Stellungnahme: Dr. Katja Weiss, Klinik f. angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie

Datum	19. Juni 2024
Stellungnahme zu	Enalapril (Aqumeldi®) Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1029
Stellungnahme von	Dr. Katja Weiss, Klinik f. angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie, DHZC, Charite, CVK, Augustenburger Pl.1, 13353 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vergleich einer Therapie von Enalapril mit Entresto (Sacubril/Valsartan) ist im klinischen Alltag nur bedingt sinnvoll. Entresto stellt bei der chronischen Herzinsuffizienz immer noch eine Reservetherapie im Kindesalter dar, wenn die einfacheren Medikamente wie ACE Hemmer und b-Blocker als Einzelpräparate in Kombination nicht wirksam genug sind. Entresto wirkt erheblich stärker auf den RR als eine Monotherapie mit Enalapril, so dass eine Therapie mit Entresto häufig praktisch leider nicht durchführbar ist. Die UAW insbesondere auf die Nierenfunktion sind erheblich höher als bei Enalapril allein. Entresto ist < 1 J nicht zugelassen im Kindesalter, viele Kinder <1 J benötigen aber prä- und postoperativ eine antikongestive med. Therapie. Die Panorama-HF-Studie hat viele Herzfehler, die prä- und postoperativ einer med. antikongestiven Therapie bedürfen, nicht in der Studienpopulation untersucht.</p> <p>Für Kinder mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz z.B. in der Wartezeit bis zur Transplantation ist Entresto sicherlich eine gute Dauertherapie, die Anzahl der kleinen Säuglinge, die einer kurzfristigen prä- und postoperativen med. Therapie (dann in der Regel inclusive Enalapril derzeit) bedürfen, ist sicherlich deutlich höher.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Captopril wird aufgrund der unspezifischeren Wirkung und wegen der notwendigen 3 x tgl. Gabe eigentlich jenseits des NG Alters nicht mehr eingesetzt. Im NG-Alter bisher nur, weil keine Alternative zugelassen war. Enalapril als Aqumeldi ist jetzt offiziell ab 0 J zugelassen, so dass eine Therapie mit Captopril nicht mehr sinnvoll erscheint.</p>	<p>Gemäß Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet werden, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion sind neben Enalapril der ACE-Hemmer Captopril, die Fixkombination aus einem ARB²⁵ und ARNI²⁶ Sacubitril/Valsartan, sowie Digitalisglykoside zugelassen.</p>
<p>Die bisher vorhandenen Zubereitungen von Captopril als auch von Enalapril sind alle Lösungen (und nur Captopril liegt als Fertigprodukt einer Lösung vor). Diese sind nur begrenzt haltbar und müssten teils im Sommer gekühlt werden. Ein Transport ist nur begrenzt möglich und die Flaschen sind im Alltag bei unsachgemäßer Behandlung mit dem Risiko behaftet, kaputt zu gehen und dann ist keine Medikation mehr vorhanden.</p> <p>Die Lösung kann nur in speziellen Apotheken und dann mit teils erheblichem Zeitvorlauf hergestellt werden, was bei der Verordnung immer berücksichtigt werden muss. Häufig muss temporär aus dem Klinikvorrat Hilfe geleistet werden, weil eine rechtzeitige Vorbestellung von den Eltern versäumt wird. In ländlichen Regionen ist es manchmal</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

²⁵ ARB = AT1-Rezeptorblocker

²⁶ ARNI = Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahezu unmöglich, wohnortnah eine Apotheke zu finden, die die Lösungen herstellt.</p> <p>Es gibt in der Regel Lösungen, die mit 1 mg/ml oder 5 mg/ml hergestellt werden. Die Dosis in mg muss immer in ml umgerechnet werden. Teilweise gibt es dabei leider selbst bei ärztlicher Verordnung Rechenfehler bis zur Verordnung der 10fachen Dosis mit dann Notwendigkeit der stationären Überwachung bei Überdosierungen.</p> <p>Die meisten Eltern sind gar nicht in der Lage Dosen umzurechnen. Bei Gewichtszunahme notwendige Anpassungen der Dosis führen häufig zu fehlerhafter Dosierung. Das Ablesen von Teilstrichen an 1 ml, 2 ml oder 5 ml Spritzen ist ebenfalls fehlerbehaftet.</p> <p>Hygienefehler beim Aufziehen sind häufig.</p> <p>Da in der Regel Kinder mit einer präoperativen Herzinsuffizienz oder einer postoperativen med. Herzinsuffizienztherapie nicht nur ein Medikament erhalten und alle in der gleichen Art und Weise als Lösungen zubereitet werden, sehen alle Lösungen und Flaschen gleich aus. Bei Eltern, die der deutschen Sprache nicht mächtig sind oder nicht lesen können, müssen Flaschen, Spritzen und Medikationspläne mit Farbpunkten markiert werden, damit hoffentlich das richtige Medikament in der richtigen Dosis verabreicht wird.</p> <p>Alle zubereiteten Lösungen haben einen oft unangenehmen Eigengeschmack. Je nach Konzentration beträgt die in den Mund zu spritzende Lösung teils mehrere Milliliter, die von den Kindern oft wieder ausgespuckt werden. Bei Ausspucken oder Erbrechen der Lösung kann nur gemutmaßt werden, wieviel von der eigentlich vorgesehenen Dosis beim Kind tatsächlich angekommen ist, so dass</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entweder das Risiko einer Unter- oder oftmals schwerwiegender einer Überdosierung vorkommt.</p> <p>Eine (bzw. mehrere) fertige Schmelztabletten in die Wangenschleimhaut zu stecken, die dann nahezu sofort aufgelöst und resorbiert werden, ist im täglichen Handling für die Eltern erheblich einfacher und das Risiko von Fehlern bei der Gabe ist erheblich geringer.</p>	

5.6 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)

Datum	13. Juni 2024
Stellungnahme zu	Enalapril (Aqumeldi®) Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1029
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgte auftragsgemäß und konnte keinen Zusatznutzen im Sinne des Auftrags feststellen. Der Auftrag bestand allerdings in einer Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enalapril und nicht in einer Nutzenbewertung der vom pU speziell für Kinder entwickelten Formulierung. Unstrittig ist, dass Enalapril ebenso wie Captopril und Sacubitril-Valsartan ein zugelassenes, wirksames und in Leitlinien empfohlenes Medikament zur Therapie der kindlichen Herzinsuffizienz ist, bis zur Entwicklung des pU jedoch nicht in einer kindgerechten Applikationsform, sondern nur in für Erwachsene bestimmten Dosierungen zur Verfügung stand.</p> <p>Deshalb greift die Nutzenbewertung des IQWiG hier wie bei allen speziell für die Applikation im Kindesalter entwickelten Arzneimitteln zu kurz, da der Zusatznutzen eben nicht in einem neuen Wirkstoff, sondern in einer kindgerechten Formulierung besteht, die auch bei kleinen Kindern eine genaue Dosierung des Medikaments und eine kindgerechte Applikation ermöglicht. Damit ist es erstmalig möglich, Säuglingen und Kleinkindern Enalapril ohne individuelle Einzelanfertigung in der Apotheke zu verabreichen und dennoch einfach und ohne Fehldosierungsrisiko eine patientenindividuelle Dosierung durch die Eltern sowie eine verlässliche Aufnahme und Resorption beim Kind sicherzustellen. Dies ist zweifellos ein wichtiger Zusatznutzen gegenüber allen anderen auf dem Markt verfügbaren Enalapril-Präparaten, der in der Bewertung Berücksichtigung finden sollte.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Eckpunkte der Entscheidung</p> <p>Der Wirkstoff Enalapril gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO).</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Enalapril (Aqumeldi)
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 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Enalapril (Aqumeldi) von Proveca Pharma Limited veröffentlicht.</p> <p>Enalapril ist zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. Der G-BA unterscheidet zwischen A) Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren und legt hier Sacubitril/Valsartan oder Captopril als zweckmäßige Vergleichstherapie fest; B) Kinder im Alter von < 1 Jahren. Hier legt der G-BA Captopril als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Gesetzliche Vorgaben zur Berücksichtigung von Besonderheiten bei der Studiendurchführung bei Kinderarzneimitteln werden in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht beachtet</p> <p>Die Zulassung für Enalapril wurde im Rahmen einer PUMA-Zulassung gemäß den EU-Vorgaben erteilt. Die Besonderheiten dieser pädiatrischen Population bleiben jedoch in der Bewertung des IQWiG ohne Berücksichtigung. Die Bewertung des IQWiG steht nach Auffassung des vfa im Widerspruch zur Vorgabe des Gesetzgebers, die im AMVSG verankert wurde. Durch die gesetzliche Neuregelung sollten die besonderen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien bei Kindern (und damit explizit bei Kinderarzneimitteln mit einer PUMA-Zulassung) in der Nutzenbewertung besser berücksichtigt werden. Diese Vorgabe wird in der IQWiG-Bewertung ignoriert, eine</p>	<p>Eckpunkte der Entscheidung</p> <p>Der Wirkstoff Enalapril gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln findet in der Bewertung des IQWiG nicht statt. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</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 Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen 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><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 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <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>

5.8 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. Juni 2024
Stellungnahme zu	Enalapril (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche), Nr. 1794, A24-25, Version 1.0, Stand: 28.05.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bei der chronischen Herzinsuffizienz kann der Blut- und Sauerstoffbedarf des Körpers durch die eingeschränkte Herzfunktion nicht gedeckt werden. Ursache der Herzinsuffizienz bei Kindern sind angeborene Herzfehler sowie funktionelle (Arrhythmien) oder muskuläre (Kardiomyopathien, Myokarditis) Anomalien. Die Symptome der Herzinsuffizienz unterscheiden sich bei Kindern altersspezifisch von Erwachsenen. Bei Kindern wird für die Einteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz die Klassifikation nach Ross genutzt.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Enalapril ist als Schmelztablette seit dem 15.11.2023 zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern. Enalapril hemmt das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) und damit die Umwandlung von Angiotensin I in das biologisch aktive Angiotensin II. Dies führt zu einer peripheren Vasodilatation und über eine verminderte Aldosteron-Sekretion zu einer Abnahme der Natrium- und Wasserretention. Außerdem wird der Abbau des vasodilatatorisch wirkenden Peptids Bradykinin gehemmt. Diese Mechanismen senken den Blutdruck sowie die Vor- und Nachlast des Herzens und können strukturelle Umbaumechanismen des Herzens bei chronischer Herzinsuffizienz bremsen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):</p> <p>Aqumeldi wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Enalapril wird bewertet bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enalapril</p> <table border="1" data-bbox="327 730 1200 927"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 730 450 794">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 730 869 794">Indikation</th> <th data-bbox="869 730 1200 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 794 450 858">1</td> <td data-bbox="450 794 869 858">Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz</td> <td data-bbox="869 794 1200 858">Sacubitril/Valsartan oder Captopril^{b,c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 858 450 927">2</td> <td data-bbox="450 858 869 927">Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</td> <td data-bbox="869 858 1200 927">Captopril^{b,c}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Grundsätzlich stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b,c}	2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b,c}	<p>Gemäß Aussagen der Fachgesellschaften und klinischen Experten sowie auf Basis der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Enalapril ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet werden, bei denen eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt.</p> <p>Zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion sind neben Enalapril der ACE-Hemmer Captopril, die Fixkombination aus einem ARB²⁷ und ARNI²⁸ Sacubitril/Valsartan, sowie Digitalisglykoside zugelassen.</p> <p>Insgesamt stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln der oben genannten Wirkstoffklassen</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Herzinsuffizienz	Sacubitril/Valsartan oder Captopril ^{b,c}									
2	Kinder im Alter von < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz	Captopril ^{b,c}									

²⁷ ARB = AT1-Rezeptorblocker

²⁸ ARNI = Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsenen basieren. Demnach fehlen bisher valide Daten aus RCT für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Kindern und Jugendlichen Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Die adäquate Behandlung der vorliegenden Grunderkrankungen (neben der Herzinsuffizienz ggf. z. B. Myokarditis, Kardiomyopathien) oder der Begleitsymptome sollte gemäß G-BA im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten) ist bei der Therapieentscheidung zu beachten. Eine Anpassung der Basis-/ Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/des Patienten sollte in den Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern wird aktuell überarbeitet (1). Als Basistherapie werden ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker empfohlen, bei unzureichender Symptomkontrolle zusätzlich auch Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA). Bei Ödemen sollen außerdem Diuretika eingesetzt werden. Die Therapieempfehlungen basieren überwiegend auf Studien an Erwachsenen (2).</p> <p>Es gibt keine Zulassung für Betarezeptorenblocker oder MRA zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern. Als ACE-Hemmer ist neben Enalapril bislang nur Captopril für herzinsuffiziente Kinder zugelassen. Seit Mai 2023 ist eine kindgerechte Darreichungsform</p>	<p>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>Sacubitril/Valsartan ist ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Anwendung bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen zugelassen.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.</p> <p>Ausgehend von den zugelassenen medikamentösen Optionen für das Anwendungsgebiet wird zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar (3). Captopril weist eine kürzere Halbwertszeit auf als Enalapril. Die Einnahme von Captopril erfolgt deshalb in 2–3 Dosen pro Tag, während Enalapril in der Regel einmal pro Tag verabreicht wird.</p> <p>Ebenfalls seit Mai 2023 ist außerdem Sacubitril/Valsartan bei Kindern mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion zugelassen (4). Die pädiatrische Leitlinie äußert sich noch nicht zu Sacubitril/Valsartan. Die nationale Versorgungsleitlinie sieht Sacubitril/Valsartan bei Erwachsenen in erster Linie als Ersatz für ACE-Hemmer, wenn die Symptomatik unter der Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA persistiert bzw. progredient ist (5).</p> <p>In einer 2015 durchgeführten, web-basierten Umfrage zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen nahmen 100 Ärzte aus europäischen Ländern teil (6). Aus Sicht der befragten Ärzte waren ACE-Hemmer sowohl bei dilatativer Kardiomyopathie als auch bei angeborenen Herzfehlern Mittel der ersten Wahl (Zustimmung durch 100 % bzw. 97 % der befragten Ärzte), wobei zumeist Kombinationen mit einem Schleifendiuretikum, MRA und/oder Betarezeptorenblocker eingesetzt wurden. Allerdings gaben 26 % der befragten Ärzte an, ACE-Hemmer bei Neugeborenen zu vermeiden. Als ACE-Hemmer wurde Captopril bei Neugeborenen und Kleinkindern bevorzugt, während Enalapril eher bei älteren Kindern und Jugendlichen bevorzugt wurde.</p> <p>Zusammenfassend entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der AkdÄ dem aktuellen Versorgungsstandard.</p>	<p>Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Captopril und Sacubitril/Valsartan sowie der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz für die Patientenpopulation a) Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen bis ≤ 17 Jahre Captopril oder Sacubitril/Valsartan als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Patientenpopulation b) Säuglinge und Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr wird der Wirkstoff Captopril als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.15</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 76–87</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) und das IQWiG stimmen darin überein, dass für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung keine geeigneten Studien vorliegen. Für Fragestellung 1 zieht der pU die einarmigen, offenen Zulassungsstudien WP08 und WP09 heran. Diese untersuchten orodispersibles Enalapril bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie (WP08, n = 32) bzw. angeborenem Herzfehler (WP09, n = 70). Eingeschlossen wurden europaweit Kinder im Alter von einem Monat bis < 12 Jahren (WP08) bzw. von Geburt bis < 6 Jahre (WP09). Das Geschlechterverhältnis war weitgehend ausgeglichen. Zu Studienbeginn bestanden in der Studie WP08 keine (Ross-Score im Median 0) und in der Studie WP09 leichte Symptome einer Herzinsuffizienz (Ross-Score im Median 3). Keines der untersuchten Kinder wies eine Einschränkung der Nierenfunktion auf.</p> <p>In beiden Studien wurde eine Zieldosierung von 0,282 mg Enalapril/ kg/d angestrebt. Patientinnen und Patienten, die mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt waren, wurden zu Studienbeginn auf eine klinisch vergleichbare Dosis von orodispersiblem Enalapril umgestellt. Bei ACE-Hemmer-naiven Patienten legte das Studienprotoll altersabhängige Startdosen fest. Das Schema zur Hochtitation von Enalapril unterschied sich je nach Alter der Kinder (siehe Modul 4A, Tabelle 4-37) und konnte individuell in Abhängigkeit von Klinik und Untersuchungsbefunden angepasst werden (insbesondere in Abhängigkeit von Blutdruck, Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Symptomatik der Herzinsuffizienz).</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis ≤ 17 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vor. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>In die Studie WP08 wurden 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen, die eine Herzinsuffizienz mit Anzeichen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion aufwiesen. In die Studie WP09 wurden 70 Kinder ab der Geburt bis < 6 Jahre mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen, die eine Reduzierung der Nachlast mittels medikamentöser Therapie benötigten. Insgesamt wurden 86 Kinder in der Extensionsstudie WP10 weiterbehandelt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die vorgelegten Studien WP08, WP09 und WP10 keinen Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind die Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p><u>Ausschluss der Studie PANORAMA-HF (Vergleich Enalapril mit Sacubitril/Valsartan)</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Erreichen der Erhaltungsdosis wurden die Kinder über acht Wochen weiterbehandelt.</p> <p>Eine begleitende medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz war erlaubt. In der Studie WP08 erhielten etwas mehr als die Hälfte der Kinder zusätzlich zu Enalapril Betarezeptorenblocker, MRA und/oder Schleifendiuretika. In der Studie WP09 wurde die Mehrzahl der Patienten (> 80 %) mit Schleifendiuretika und/oder MRA behandelt, während Betarezeptorenblocker selten (7 %) eingesetzt wurden. Die medikamentöse Begleittherapie erscheint aus Sicht der AkdÄ adäquat, insbesondere in Hinblick auf die geringe Symptomschwere der dilatativen Kardiomyopathie in der Studie WP08.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studien WP08 und WP09 war die quantitative Beschreibung der Bioverfügbarkeit mittels der Pharmakokinetik-Parameter AUC (Area under the Curve), C_{max}</p>	<p>Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Bewertung der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz (Patientenpopulation a) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan.²⁹ Dieser Vergleich entspricht grundsätzlich der Umsetzung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF aus, da diese das definierte Selektionskriterium einer Enalapril-Erhaltungsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg pro Tag nicht erfüllt.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Studie PANORAMA-HF auszuschließen, wird als nicht sachgerecht erachtet. Zwar ergeben sich Abweichungen zwischen dem Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF</p>

²⁹ Hinsichtlich der Bewertung der Studie PANORAMA-HF siehe Beschluss und Tragende Gründe zur frühen Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im neuen Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion im Alter von 1 bis 17 Jahren <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/#beschluesse> sowie den entsprechenden IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A23-56 und Addendum A23-103).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(maximale Konzentration) und t_{max} (Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration). Außerdem wurden pharmakodynamische Daten zur hämodynamischen und renalen Sicherheit bestimmt und die Akzeptanz und Schmachthaftigkeit der Darreichungsform untersucht. Der kardiale Biomarker NT-proBNP, die Verkürzungsfraction mittels Echokardiographie und der Ross-Score wurden lediglich explorativ erhoben.</p> <p>Patienten aus den Studien WP08 und WP09 konnten nach Studienende in die Verlängerungsstudie WP10 wechseln (Dauer 10 Monate, n = 86). Ziel der Studie WP10 war die Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie die Erhebung von Daten zur hämodynamischen und renalen Sicherheit.</p> <p>Der pU zieht die aus Sicht des IQWiG relevante Studie PANORAMA-HF (7) nicht für die Nutzenbewertung heran. Diese randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vergleicht über 52 Wochen Enalapril (n = 190) mit Sacubitril/Valsartan (n = 187) bei Kindern ab einem Monat und Jugendlichen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraction [LVEF] \leq 45 % oder linksventrikuläre Verkürzungsfraction [LVFS] \leq 22,5 %). Die Kinder mussten eine NYHA-Klasse bzw. einen Ross-Score \geq 2 bei Studienbeginn aufweisen oder – bei einem Alter \geq 6 Jahre – zu einem früheren Zeitpunkt aufgewiesen haben. Primärer Endpunkt der Studie war ein Global-Rank-Endpunkt, der neben kardiovaskulären Endpunkten auch Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasste.</p>	<p><i>(0,2 mg/kg pro Einzeldosis zweimal täglich, maximal 20 mg pro Tag)</i> und der empfohlenen Erhaltungsdosis von Enalapril gemäß Zulassung <i>(0,15 bis 0,3 mg/kg, maximal 20 mg pro Tag)</i>, jedoch rechtfertigt dies nicht den Studienausschluss.</p> <p>In der Studie PANORAMA-HF wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis \leq 17 Jahren mit einer chronischen Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion für 52 Wochen untersucht. Damit entspricht das Patientenkollektiv in der Studie PANORAMA-HF der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Enalapril. Für den Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan wurde Enalapril als flüssige Darreichungsform mit einer Anfangsdosis von 0,1 bis 0,2 mg/kg bei den jüngeren Kindern schrittweise auf eine Zieldosis von 0,4 mg/kg pro Tag hochtitriert. Bei der Anwendung von Enalapril als Tablette wurde die Dosis von 5 bis 10 mg am Tag auf die Zieldosis von täglich 20 mg erhöht.</p> <p>Auch wenn das Dosierungsschema von Enalapril in der Studie PANORAMA-HF von der zugelassenen Dosierung geringfügig abweicht, stellt die Enalapril-Gabe insgesamt eine hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung dar. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF wird daher als nicht sachgerecht angesehen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.12–I.13, I.15</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 86</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass die Studien WP08, WP09 und WP10 aufgrund ihres einarmigen Designs keinen Vergleich mit der ZVT ermöglichen und somit ungeeignet für die Nutzenbewertung sind.</p> <p>In der Studie PANORAMA-HF wurde eine ähnliche Erhaltungsdosis von Enalapril angestrebt wie in der Fachinformation für orodispersibles Enalapril empfohlen. Die Anfangsdosis von Enalapril lag jedoch deutlich höher als in den Studien WP08 und WP09 (0,1 bis 0,2 mg/kg vs. 0,01 bis 0,04 mg/kg). Aus Sicht der AkdÄ sind deshalb Therapieabbrüche und unerwünschte Ereignisse in der Eindosierungsphase von PANORAMA-HF nicht direkt übertragbar auf orodispersibles Enalapril. Allerdings ist nach Einschätzung der AkdÄ die Eindosierung von Enalapril in den Studien WP08 und WP09 äußerst vorsichtig gewählt. Die Akutwirkung von ACE-Hemmern ist abhängig von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems. Außerhalb der Neugeborenenphase ist aus Sicht der AkdÄ auch eine höhere Anfangsdosis und schnellere Auftitration – wie in der Studie PANORAMA-HF umgesetzt – ohne Gefährdung der Patienten möglich. Die AkdÄ schließt sich deshalb der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie PANORAMA-HF für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte.</p>	<p>In der Gesamtschau legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine Daten vor, die einen Vergleich von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>
<p>Dossier pU Modul 4A S.87–122</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das Studiendesign von WP08 und WP09 erlaubt keine Aussage dazu, ob eine Therapie mit orodispersiblem Enalapril</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevante Endpunkte beeinflusst. Es ergeben sich aus diesen Studien auch keine neuen Sicherheitshinweise. Weder bei der Aufdosierung noch im Studienverlauf traten relevante Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz auf. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie (Infant Single Ventricle trial) (8) zu Enalapril bei neugeborenen Kindern mit Einkammerherz (n = 230, Dauer 13 Monate). In der Studie wurde ein ähnliches Titrationsschema untersucht wie in der Studie PANORAMA-HF (Startdosis 0,1 mg/kg/d, Zieldosis 0,4 mg/kg/d), wobei überwiegend eine rasche Aufdosierung erfolgte (im Median über drei Tage). In der ersten Behandlungswoche war der systolische Blutdruck unter Enalapril signifikant niedrigerer als unter Placebo, der Behandlungsunterschied von im Median 79 mmHg vs. 83 mmHg erscheint jedoch nicht klinisch relevant. Im weiteren Studienverlauf unterschied sich der Blutdruck nicht signifikant zwischen den Studienarmen.</p> <p>Die aus Sicht des IQWiG zur Nutzenbewertung geeignete Studie PANORAMA-HF zeigte bezüglich des weitgefassten primären Endpunktes keinen signifikanten Unterschied zwischen Enalapril und Sacubitril/Valsartan (9). Unter Sacubitril/Valsartan verstarben numerisch weniger Kinder als unter Enalapril (Gesamtmortalität 3,8 % vs. 6,5 %, kardiovaskuläre Mortalität 3,3 % vs. 6,0 %), es wurden jedoch numerisch mehr Kinder im Sacubitril/Valsartan-Arm hospitalisiert (35,2 % vs. 32,1 %) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren unter Sacubitril/Valsartan numerisch häufiger als unter Enalapril (unter Ausschluss Herzinsuffizienz-spezifischer SUE: 31,3 % vs. 28,8 %) (10). In dem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertungsverfahren von Sacubitril/Valsartan wurde kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT festgestellt (11).	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorgelegten Studiendaten die Sicherheit und Wirksamkeit von Enalapril bei Kindern mit Herzinsuffizienz zu beurteilen. Hierzu sind grundsätzlich kontrollierte Studien erforderlich.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Enalapril bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz nicht belegt ist.</p>	<p>a) <u>Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis ≤ 17 Jahre mit Herzinsuffizienz</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril oder Sacubitril/Valsartan bestimmt.</p> <p>Zwar identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie PANORAMA-HF für den direkten Vergleich von Enalapril mit Sacubitril/Valsartan, schließt jedoch diese Studie aufgrund geringfügiger Abweichungen von den zugelassenen Enalapril-Dosierungen aus. Der Ausschluss der Studie PANORAMA-HF ist nicht sachgerecht. Die Gabe von Enalapril in der Studie stellt eine hinreichende Annäherung an eine zulassungskonforme Anwendung dar.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>b) <u>Kinder ab Geburt bis < 1 Jahr mit Herzinsuffizienz</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Captopril bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enalapril zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurden die einarmigen Studien WP08, WP09 und die Extensionsstudie WP10 vorgelegt. Die einarmigen Studien untersuchen Enalapril als Schmelztablette hinsichtlich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Akzeptanz und Sicherheitsprofil.</p> <p>Die vorgelegten einarmigen Studien sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Enalapril gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie: pädiatrische Kardiologie: chronische Herzinsuffizienz: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006l_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). AWMF-Registernr. 023/006, Version 4.0, Gültigkeit abgelaufen (Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet), Stand: Juni; 2015.
2. Rascher, W., Dicheva-Radev, S. Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2023; 50(2):91–6.
3. Ethypharm GmbH. Fachinformation "Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen"; Dezember 2022.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation "Entresto® 6 mg/6mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln/Entresto® 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln"; Dezember 2022.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Nationale Versorgungsleitlinie: chronische Herzinsuffizienz: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-vers4-0.pdf> (letzter Zugriff: 12. Juni 2024): AWMF-Reg-Nr.: nvl-006 – Langfassung. Version 4.0: ÄZQ; 2023.
6. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3(1):e000365. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000365.
7. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, Solar-Yohay S, Garito T, Zhang S et al. Baseline characteristics of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricular systolic dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16(3):e009816. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009816.
8. Mathur K, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI. Safety of enalapril in infants: Data from the pediatric heart network infant single ventricle trial. *J Pediatr* 2020; 227:218–23. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.058.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1628 Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A23-56 - Version 1.1: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6706/2023-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacubitril_Valsartan_D-940.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Köln; 31.10.2023.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1671 Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) - Addendum zum Projekt A23-56 (Dossierbewertung) - Auftrag A23-103 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7000/2023-12-07_Addendum-IQWiG_Sacubitril_Valsartan_D-940.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Köln; 9.11.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die 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: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/okbBFT8BZgGzSmfJ4Ek/content/okbBF>

T8BZgGzSmfJ4Ek/BAanz%20AT%2015.01.2024%20B2.pdf?inline (Letzter Zugriff: 12. Juni 2024). Berlin, 15. Januar; 2024.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Enalapril

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 11:15 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Proveca GmbH**:

Frau Dr. Müller

Frau Wilhelmi

Herr Dr. Schlüter

Herr Dr. Löf

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

Frau Prof. Dr. Herberg

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Berlin**:

Frau Dr. Weiss

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

Herr Dr. Wilken

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

Frau Zalesiak

Herr Völkel

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

Frau Dr. Schmölder

Frau Dr. Hoppe

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

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

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

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

Frau Wilhelmi (Proveca): Das mache ich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mit Aqumeldi steht nun erstmals ein Fertigarzneimittel des Wirkstoffs Enalapril zur Verfügung, das in einer kindgerechten Darreichungsform im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde, sodass eine sichere Behandlung mit einer wirksamen Dosierung für Kinder mit Herzinsuffizienz möglich ist.

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

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

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

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

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

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

Die Eindosierung ist etwas schwierig, vor allem bei Säuglingen und Neugeborenen. Die haben ein aktiveres Renin-System, also muss man vorsichtiger dosieren. Letzten Endes ist in der Studie WPO8 und WPO9 gezeigt, dass man ganz vorsichtig eindosieren kann. Aber aus den Studien, die wir mit Sacubitril/Valsartan und auch aus anderen Literaturstellen haben, wissen wir, dass die Eindosierung nicht ganz so vorsichtig vorgenommen werden muss, also schneller bewerkstelligt werden kann. Insgesamt bietet das neue Medikament eine neue Darreichungsform. Leider ist es nicht gelungen, die zweckmäßige Vergleichstherapie Captopril, die zugelassen ist, im Vergleich zu testen.

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

Frau Bickel: Nichtsdestotrotz haben wir schon das Verfahren für Sacubitril/Valsartan durchgeführt und den Komparator Enalapril gewählt. Sie wissen sicherlich auch um das Verfahren, dass wir diese Studie herangezogen haben. Daher noch einmal die Frage: Warum haben Sie die Studiendaten nicht eingereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU?

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bickel: Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das Anwendungsgebiet von Aqumeldi umfasst hingegen ausschließlich Patienten mit Indikationen für eine Behandlung mit ACE-Inhibitoren. Sacubitril/Valsartan stellt daher aus unserer Sicht keinen regelhaften Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Aqumeldi dar. Der vorwiegende Off-Label-Use im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz basiert hauptsächlich auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder, und dementsprechend fehlen Dosisempfehlungen für Kinder entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten

behaftet. Bis vor Kurzem war das auch für Enalapril der Fall, obwohl ACE-Inhibitoren der Goldstandard zur Behandlung von Herzinsuffizienz sind.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:45 Uhr

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: 2023-B-256-z Enalapril

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

Enalapril

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

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

Enalapril

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

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:	
Enalapril C09AA02 (Aqumeldi®)	AQUMELDI wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.
ACE-Hemmer	
Captopril C09AA01 (Captopril AbZ®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>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.</i></p> <p>(FI Captopril® 2019/07)</p>
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. <p>(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Essentielle Hypertonie, Kinder im Alter von 7 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 25 kg <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</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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.</p> <p>Herzinsuffizienz Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibacen ist bei Kindern mit kongestiver Kardiomyopathie und progressiver Niereninsuffizienz nicht belegt worden.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, soll Cibacen nicht angewendet werden bei: [...] – Kindern unter 7 Jahren (siehe 4.2 Dosierung)</p> <p>(FI Cibacen® 2019/11)</p>
<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>Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)</p>	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie <p>Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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.

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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>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 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</p>	<p>Behandlung von Hypertonie Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Dynorm®)	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> 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.</p> <p>(FI Dynorm® 2020/07)</p>
-----------	--

AT1-Antagonisten

Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz®)	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.</p> <p><u>Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt</u> 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).</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> 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).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>Hypertonie bei pädiatrischen Patienten</u> 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. [...] <u>Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen</u> 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).</p> <p><u>Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt</u> 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.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> 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. [...]</p> <p>(FI Valsartan Abz® 2021/05)</p>
--	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Candesartan C09CA06 (Candesartan Abz)</p>	<ul style="list-style-type: none">– 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 $\leq 40\%$), 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). <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>Hypertonie im Alter von 6 bis <18 Jahren:</u> <i>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg einmal täglich [...]</i></p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> <i>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.</i></p> <p><u>Gegenanzeigen</u> <i>[...] Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). [...]</i></p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.</i></p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>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 [...]</i></p> <p>(FI Candesartan AbZ® 2021/05)</p>
<p>Losartan C09DA01 (Losartan Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none">– 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, <i>insbesondere Husten</i>, 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. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>6 Monate bis unter 6 Jahre</u> <i>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.</i></p> <p><u>6 Jahre bis 18 Jahre</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 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.

(FI Losartan Abz[®] 2019/08)

Eprosartan
C09CA02
(Eprosartan-
ratiopharm[®])

Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird **die Behandlung von Kindern und Jugendlichen** mit Eprosartan-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten **nicht empfohlen**.

(FI Eprosartan-ratiopharm[®] 2020/08, Version 3)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Irbesartan C09C A04 (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> Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Irbesartan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. [...]</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> 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 [...]</p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> 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). [...]</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> 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 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.</p> <p><u>Kinder unter 6 Jahren</u> 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.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Es ist nicht bekannt, ob die Wechselwirkungen bei Kindern denen der Erwachsenen ähnlich sind.</p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> 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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> 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. [...]</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> 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.</p> <p>(FI Olmesartan-ratiopharm® 2021/10)</p>
<p>Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)</p>	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. <u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung in der Vorgeschichte) oder – Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden <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. [...]</p> <p>(FI Telmisartan ratiopharm® 2020/09)</p>
<p>Sacubitril/Valsartan C09DX04 Entresto®</p>	<p><u>Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen</u> 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)</p> <p>(FI Entresto® 2023/07)</p>
<p>Betablocker</p>	
<p>Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> <i>Die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol sind nicht ausreichend.</i></p> <p>(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><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> <i>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.</i></p> <p>(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><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> <i>Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Atenolol bei Kindern, daher sollte Atenolol nicht bei Kindern angewendet werden.</i></p> <p>(FI Atenolol-ratiopharm® 2021/02)</p>
Bisoprolol C07AB07 generisch	<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). <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> <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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - [...] <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> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.</p> <p>(FI Sotalol-ratiopharm® 2020/06)</p>
Digitalis	
Digoxin C01AA05 Lenoxin®	<ul style="list-style-type: none"> - Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion). - Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> 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 ½ : ¼ : ¼ 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. [...]</p> <p><u>Dauer der Behandlung</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>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</i></p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>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. [...]</i></p> <p><u>Überdosierung: Kinder und Jugendliche</u> <i>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. [.]</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>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.</i></p> <p>(FI Lenoxin® 2019/09)</p>
<p>Digitoxin C01AA0 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion) - Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung:</u> <i>In der Pädiatrie wird als anfängliche Sättigungsdosis insgesamt etwa das Zehnfache der täglichen Erhaltungsdosis verabreicht [...]</i></p> <p>(FI Digimerck 2020/09)</p>
<p>Diuretika</p>	
<p>Hydrochlorothiazid C03AA03 generisch</p>	<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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI HCT AAA® 2020/11)
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> <i>Triamteren 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: Kinder</u> <i>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.</i></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> <i>Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Hygroton bei Kindern nicht angewendet werden.</i></p> <p>(FI Hygroton® 2020/09)</p>
Spironolacton C03DA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen <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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Eplerenon C03DA04 generisch</p>	<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 \leq 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (MI), – [...] <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen</p> <p><i>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</i> Es wurden keine Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz durchgeführt.</p> <p>(FI Eplerenon Abz® 2020/08)</p>
<p>Torasemid C03CA04 generisch</p>	<p>Essentielle Hypertonie Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Torasemid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</p> <p><i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</i> Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Torasemid nicht angewendet werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kindern unter 12 Jahren. <p>(FI Torasemid AAA-Pharma 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten 2021/01)</p>
<p>Piretanid C03CA03 Arelix®</p>	<p>Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber. Leichte bis mittelschwere Hypertonie; bei schwerer Hypertonie in Kombination mit anderen, nicht diuretisch wirkenden Antihypertonika.</p> <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.</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><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Bei Kindern sollte Xipamid nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.</p> <p>(FI Xipamid-ratiopharm® 2020/07)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Furosemid C03CA01 generisch	<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>
Spironolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen: <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>
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – kardial bedingte Ödeme <p><u>Gegenanzeigen</u> <i>Aufgrund fehlender Therapieerfahrung sind Kinder von einer Behandlung mit Amilorid comp.-ratiopharm® auszuschließen.</i></p> <p>(FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2020/04)</p>
If-Kanal-Hemmer	
Ivabradin C01EB17 Ivabradin-Hennig®	<p><u>Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz</u> 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).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 – < 18jährigen < 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

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: 2023-B-256z (Enalapril)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-converting enzyme inhibitor
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
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHFS	Canadian Heart Failure Society
COR	Class of recommendation
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
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre.

Hinweis: Es konnten keine aktuellen Leitlinien identifiziert werden, die sich ausschließlich bzw. in welchen Empfehlungen sich explizit auf Patientinnen und Patienten bis 18 Jahre beziehen.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

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), 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.

Die Erstrecherche wurde am 03.01.2022 durchgeführt, die folgenden am 09.08.2022 und 28.09.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1805 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Alabed S et al., 2020 [1].

Beta-blockers for congestive heart failure in children.

Fragestellung

Our objective was to summarise the evidence from randomised controlled trials (RCT) on the effectiveness and safety of betablockers in children with congestive heart failure.

Methodik

Population:

- Säuglinge und Kleinkinder ab 28 Tage bis 23 Monate sowie Kinder bis 18 J. mit Herzinsuffizienz

Intervention:

- Betablocker Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder Standardtherapie (z.B. Diuretika, Digoxin, ACE-Hemmer)

Endpunkte:

- Primär: Mortalität oder Transfer zu Herztransplantation, Verbesserung der Symptomatik (z.B. gemessen im NYHA oder Ross Score), unerwünschte Ereignisse

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Cochrane Library, Medline, Embase und Lilacs, Nov. 2015, keine Sprachrestriktionen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 1

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs, davon 2 nur als Abstracts verfügbar; N=432

Charakteristika der Population:

- Heterogene Studienpopulationen: Durchschnittsalter in der Spanne von 1,2 bis 63,7 Monate; verschiedene zugrundeliegende Herzerkrankungen (VSD, kongenitale Herzfehler, dilatative Kardiomyopathie)

Qualität der Studien:

- Mit Ausnahme einer Studie bei allen Studien hohes oder unklares RoB

Studienergebnisse:

- Mortalität oder Herztransplantation: keine signifikanten Unterschiede (3 RCTs)
- Verbesserung der Herzinsuffizienz: Verbesserung in 4 RCTs, keine Änderung in 1 RCT (keine Metaanalyse durchgeführt)

- Unerwünschte Wirkungen: keine signifikanten Unterschiede bzw. keine schwerwiegenden Ereignisse berichtet mit Ausnahme von einem Ereignis in einer Studie (AV-Block)

Anmerkung/Fazit der Autoren

“There was not enough evidence to support or discourage the use of beta-blockers in children, or to propose a paediatric dosing scheme. However, the existing sparse data suggest that children with congestive heart failure might benefit from treatment with beta-blockers.”

Kommentare zum Review

Recherche >5 Jahre alt

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 [2].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung, 3. Auflage, Version 3, 09.2021

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

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Es liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

6 Medikamentöse Therapie

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 $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside ³			als Reservemittel (mit niedrigem Zielseniumspiegel)	als Reservemittel (mit niedrigem Zielseniumspiegel)
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-Hemmer/ARB und Betarezeptorenblockern

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

³ nur bei stabilem Sinusrhythmus

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

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



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.	↑↑
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.	↑↑
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.	↔
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 [5,6].

Management of chronic heart failure: scoping report (Update der LL von 2016)

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 [6]. 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.

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Im Rahmen des PICO-Schemas der für die Leitlinie präspezifizierten Fragestellungen werden jedoch erwachsene Patienten als Zielpopulation definiert. In der Leitlinie liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

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 overtreating which may cause dehydration or renal dysfunction.

5.8 DIGOXIN

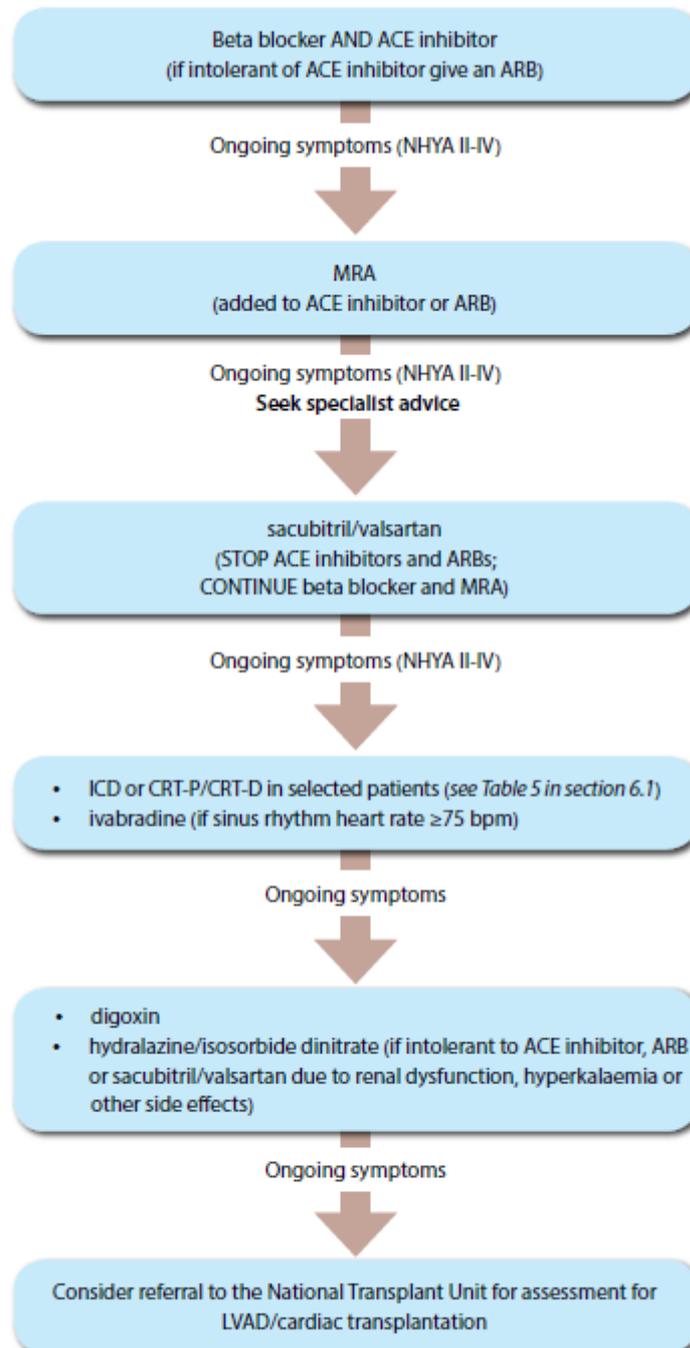
R Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.

√ 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

√ 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%)

Heidenreich PA et al., 2022 [4].

American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America

2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Zielsetzung /Fragestellung

The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

The purpose of the “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure” (2022 HF guideline) is to provide an update and to consolidate the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” for adults and the “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” into a new document.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Supplement);
- systematische Literaturrecherche durchgeführt; 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:

- An initial extensive evidence review, which included literature derived from research involving human subjects, published in English, and indexed in MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases relevant to this guideline, was conducted from May 2020 to December 2020. [...] Additional relevant studies, published through September 2021 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.
- 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

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (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 2a (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 2b (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 3: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) 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 3: 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-E0 (Expert Opinion) <ul style="list-style-type: none"> • 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 1 and 2a; 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; E0, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Die vorangegangene LL "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure" benannte in der Zielsetzung explizit erwachsene Patienten und Patientinnen. In der Leitlinie liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

Empfehlungen

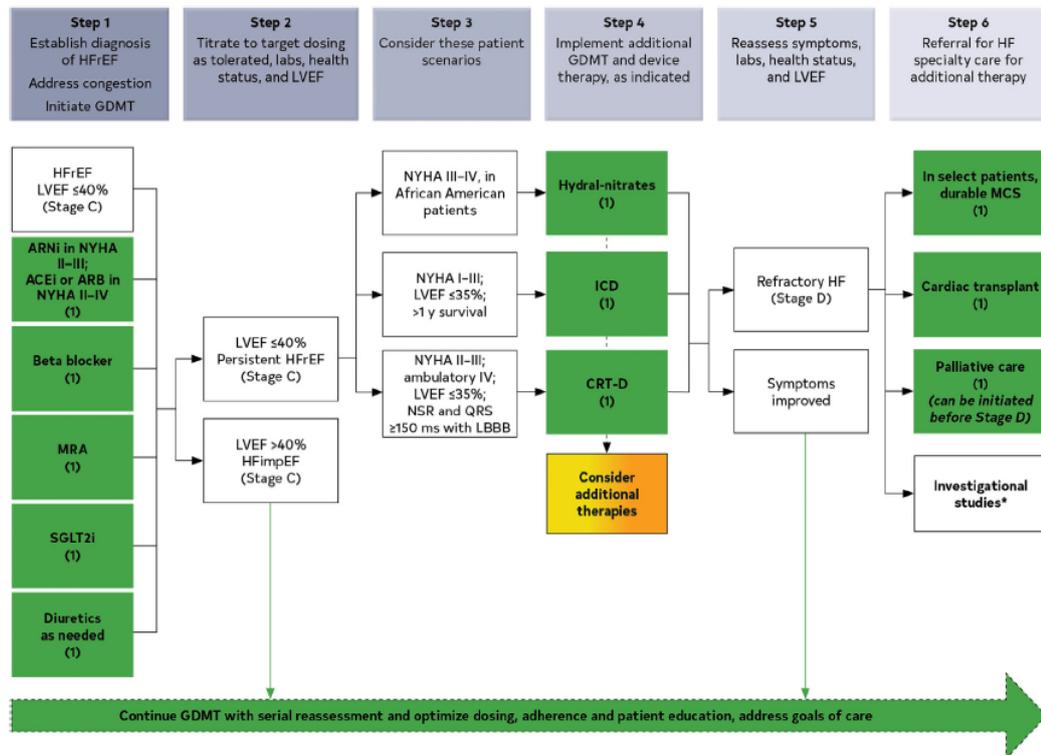


Figure 6. Treatment of HFrEF Stages C and D

Colors correspond to COR in Table 2. Treatment recommendations for patients with HFrEF are displayed. Step 1 medications may be started simultaneously at initial (low) doses recommended for HFrEF. Alternatively, these medications may be started sequentially, with sequence guided by clinical or other factors, without need to achieve target dosing before initiating next medication. Medication doses should be increased to target as tolerated. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; COR, Class of Recommendation; CRT, cardiac resynchronization therapy; GDMT, guideline-directed medical therapy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; hydral-nitrates, hydralazine and isosorbide dinitrate; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LBBB, left bundle branch block; MCS, mechanical circulatory support; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NSR, normal sinus rhythm; NYHA, New York Heart Association; and SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Participation in investigational studies is appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

Table 14. Drugs Commonly Used for HFrEF (Stage C HF)

Drug	Initial Daily Dose(s)	Target Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials	References
ACEi				
Captopril	6.25 mg 3 times daily	50 mg 3 times daily	122.7 mg total daily	(19)
Enalapril	2.5 mg twice daily	10–20 mg twice daily	16.6 mg total daily	(3)
Fosinopril	5–10 mg once daily	40 mg once daily	NA	...
Lisinopril	2.5–5 mg once daily	20–40 mg once daily	32.5–35.0 mg total daily	(17)
Perindopril	2 mg once daily	8–16 mg once daily	NA	...
Quinapril	5 mg twice daily	20 mg twice daily	NA	...
Ramipril	1.25–2.5 mg once daily	10 mg once daily	NA	...
Trandolapril	1 mg once daily	4 mg once daily	NA	...
ARB				
Candesartan	4–8 mg once daily	32 mg once daily	24 mg total daily	(20)
Losartan	25–50 mg once daily	50–150 mg once daily	129 mg total daily	(18)
Valsartan	20–40 mg once daily	160 mg twice daily	254 mg total daily	(21)
ARNi				
Sacubitril-valsartan	49 mg sacubitril and 51 mg valsartan twice daily (therapy may be initiated at 24 mg sacubitril and 26 mg valsartan twice daily)	97 mg sacubitril and 103 mg valsartan twice daily	182 mg sacubitril and 193 mg valsartan total daily	(22)
Beta blockers				
Bisoprolol	1.25 mg once daily	10 mg once daily	8.6 mg total daily	(1)
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25–50 mg twice daily	37 mg total daily	(23)
Carvedilol CR	10 mg once daily	80 mg once daily	NA	...
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5–25 mg once daily	200 mg once daily	159 mg total daily	(11)
Mineralocorticoid receptor antagonists				
Spirolactone	12.5–25 mg once daily	25–50 mg once daily	26 mg total daily	(6)
Eplerenone	25 mg once daily	50 mg once daily	42.6 mg total daily	(13)
SGLT2i				
Dapagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	9.8 mg total daily	(8)
Empagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	NR	(9)
Isosorbide dinitrate and hydralazine				
Fixed dose combination	20 mg isosorbide dinitrate and 37.5 mg hydralazine 3 times daily	40 mg isosorbide dinitrate and 75 mg hydralazine 3 times daily	90 mg isosorbide dinitrate and ~175 mg hydralazine total daily	(10)
Isosorbide dinitrate and hydralazine	20–30 mg isosorbide dinitrate and 25–50 mg hydralazine 3–4 times daily	120 mg isosorbide dinitrate total daily in divided doses and 300 mg hydralazine total daily in divided doses	NA	(24)
I_f Channel inhibitor				
Ivabradine	5 mg twice daily	7.5 mg twice daily	12.8 total daily	(25-27)
Soluble guanylate cyclase stimulator				
Vericiguat	2.5 mg once daily	10 mg once daily	9.2 mg total daily	(28)
Digoxin	0.125–0.25 mg/d (modified according to monogram)	Individualized variable dose to achieve serum digoxin concentration 0.5–<0.9 ng/mL	NA	(29,30)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CR, controlled release; CR/XL, controlled release/extended release; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NA, not applicable; NR, not reported; and SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor.

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

In patients with HFrEF and NYHA class II to III symptoms, the use of ARNi is recommended to reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF, the use of ACEi is beneficial to reduce morbidity and mortality when the use of ARNi is not feasible (COR 1, LoE: A)

In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACEi because of cough or angioedema and when the use of ARNi is not feasible, the use of ARB is recommended to reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACEi or ARB, replacement by an ARNi is recommended to further reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: B-R)

Referenzen:

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
2. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
4. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1077-84.
5. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e102272.
6. 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;316:1429-35.
7. SOLVD Investigators. 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.
8. 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;100:2312-18.
9. 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.
10. 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.
11. Køber 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.
12. 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.
13. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, Stone ER, Simmons WH, Brown NJ. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:532-6.
14. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004;350:203]. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
16. 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.
17. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
18. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, 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.

7.3.2 Beta-Blockers

In patients with HFrEF, with current or previous symptoms, use of 1 of the 3 beta blockers proven to reduce mortality (e.g., bisoprolol, carvedilol, sustained-release metoprolol succinate) is recommended to reduce mortality and hospitalizations (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. Cardiac Insufficiency Authors. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
2. 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.
3. 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.

7.3.3 Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs). Recommendations for Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs)

In patients with HFrEF and NYHA class II to IV symptoms, an MRA (spironolactone or eplerenone) is recommended to reduce morbidity and mortality, if eGFR is >30 mL/min/1.73 m² and serum potassium is <5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing should be performed at initiation and closely monitored thereafter to minimize risk of hyperkalemia and renal insufficiency (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. 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.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.

7.3.5. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate. Recommendations for Hydralazine and Isosorbide Dinitrate.

For patients self-identified as African American with NYHA class III-IV HFrEF who are receiving optimal medical therapy, the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate is recommended to improve symptoms and reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail 1999;5:178-87.
2. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

7.3.9.1. Management of Stage C HF: Ivabradine.

For patients with symptomatic (NYHA class II to III) stable chronic HFrEF (LVEF ≤35%) who are receiving GDMT, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of ≥70 bpm at rest, ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalizations and cardiovascular death (COR 2a, LoE: B-R)

Referenzen:

1. 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.
2. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012;33:2813-20.

7.3.9.2. Pharmacological Treatment for Stage C HFrEF: Digoxin

In patients with symptomatic HFrEF despite GDMT (or who are unable to tolerate GDMT), digoxin might be considered to decrease hospitalizations for HF (COR 2a, LoE: B-R)

Referenzen:

1. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-33.
2. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006;27:178-86.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2023) am 28.09.2023

#	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 Sep 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023

Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in PubMed, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022

#	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	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab] OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR post menarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR

#	Suchfrage
	((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.09.2023

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 ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.10.2023

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

Referenzen

1. **Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y.** Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(7):Cd007037. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007037.pub4>.
 2. **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: 02.10.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
 3. **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: 02.10.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/leitlinienreport/herzinsuffizienz-3aufl-vers3-llr.pdf>.
 4. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail 2022;28(5):e1-e167.
 5. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 02.10.2023]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf>.
 6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: scoping report [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: https://www.sign.ac.uk/media/1484/sign147_scoping_report.pdf.
-
- [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>

Abteilung Fachberatung Medizin

Zusatzdokument zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2023-B-256z (Enalapril)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Ergebnisse.....	4
2.1 Leitlinien.....	4
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
HTX	Mechanische Kreislaufersatzverfahren und Herztransplantation
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association

1 Indikation

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Ergebnisse

2.1 Leitlinien

C. Rickers et al., 2015

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz

Zielsetzung/Fragestellung

Diese Leitlinie konzentriert sich auf die Diagnostik und Therapie bei Kindern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurffraktion.

Methodik

Die Leitlinie ist zum Zeitpunkt der Erstellung der Evidenzsynopse bereits abgelaufen und kann daher nicht im Rahmen der Evidenzsynopse dargestellt werden. Aufgrund limitierter Evidenz zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen wird die LL außerhalb der Synopse zur Information zur Verfügung gestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium sowie Elternvertretung betroffener Patienten und Patientinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind nicht dargestellt (S2k-LL);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die Leitlinie ist seit 10/2020 abgelaufen und damit nicht mehr gültig. Sie befindet sich aktuell in Überarbeitung.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben

LoE

- Keine Angaben

GoR

- Keine Angaben

Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinie seit >5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zurzeit überarbeitet

- Unübersichtliche Abgrenzung zwischen konsentierten Empfehlungen und Hintgrundtext

Empfehlungen

5.1 Allgemeines

5.1.1 Lebensstiländerungen und sportliche Betätigung

Regelmäßige körperliche Aktivität (symptom-limitiert) wird empfohlen.⁵⁹ Auch bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern hat sich ein positiver Einfluss von Sport auf die körperliche Belastbarkeit gezeigt. Während die Teilnahme an Wettkampfsportarten für herzinsuffiziente Patienten in der Regel kontraindiziert ist, sollte die Sicherheit von Freizeitsportarten individuell beurteilt werden. Für Details wird auf zwei rezente Positionspapiere und die Leitlinie Sport bei angeborenen Herzerkrankungen der DGPK verwiesen.^{60,61} Insbesondere bei erworbenen Herzerkrankungen ist die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren entscheidend. Obwohl die Mehrzahl der kindlichen Herzinsuffizienzfälle nicht in diese Kategorie fällt und entsprechend die Extrapolation von Erwachsenendaten nur eingeschränkt möglich ist, sollte auf eine gesunde Lebensweise geachtet werden.⁴ Zur Vermeidung einer Kachexie ist eine ausreichende Kalorienzufuhr notwendig.

Referenzen:

4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
59. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama* 2009;301:1439-50.
60. Budts W, Borjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *European heart journal* 2013;34:3669-74.
61. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *European journal of preventive cardiology* 2012;19:1034-65.

5.2 Medikamentöse Therapie

5.2.1 Medikamentöse Therapie bei strukturell normalem Herzen

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter folgt im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene mit Herzinsuffizienz,^{4,5}

Folgende Erkenntnisse, die den Therapieprinzipien bei Kindern zugrunde liegen sind:

- 1. Arzneistoffe, die das neurohumorale System antagonisieren, führen zu einem Überlebensvorteil bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion. Das gilt für:
 - Arzneistoffe, die im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem das Angiotensinkonvertierungsenzym hemmen, wie ACE-Hemmstoffe (z.B. Captopril und Enalapril) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (z.B. Losartan).⁶⁶⁻⁶⁸
 - b) Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, die die Aldosteronwirkung antagonisieren (wie z.B. Spironolacton, Eplerenon).^{69,70}
 - c) Arzneistoffe, die den Sympathikus blockieren, d.h. Betarezeptorblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (z.B. Metoprololsuccinat, Bisoprolol, Carvedilol).⁷¹⁻⁷⁴ Eine Behandlung mit spezifischen Beta-1-Rezeptorenblockern (z.B.

Bisoprolol, Metoprolol) könnte gegenüber den unspezifischen Betablockern (z.B. Propanolol, Carvedilol) vorteilhaft sein.⁷⁵

- 2. Diuretika verbessern die klinische Symptomatik bei Herzinsuffizienz mit Congestion, die Verbesserung einer Prognose wurde nicht untersucht.⁴ Die Diuretikatherapie sollte daher nur bis zum Erreichen eines euvolämischen Zustandes, wenn möglich für eine begrenzte Dauer verabreicht werden.
- 3. Herzwirksame Glykoside verbessern zwar die klinische Symptomatik und verringern die Anzahl an Krankenhauseinweisungen, verlängern aber nicht das Überleben.⁷⁶
- 4. Positiv inotrope Arzneistoffe wie Milrinon und Enoximon bei chronischer Anwendung von herzinsuffizienten Patienten führen zu einer Übersterblichkeit und sind daher nicht zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz geeignet.⁷⁷

[...]Kürzlich gaben die Canadian Cardiovascular Society und die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) aktualisierte Empfehlungen zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern heraus.^{78,79} Diese lehnen sich ebenfalls im Grundsatz an die US-amerikanische und europäische Leitlinie für die Therapie der Erwachsenen mit Herzinsuffizienz an. Die Anpassungen für die Herzinsuffizienz bei Kindern ergeben sich aus der pädiatrischen Datengrundlage, die hauptsächlich aus Studien mit mäßigem und niedrigem Evidenzgrad besteht (wenige kleine randomisierte kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien, Fallserien und Fallbeispiele). Beide Leitlinien haben eine vergleichbare Einschätzung zum hohen Empfehlungsgrad für ACE-Hemmstoffe und großen Vorbehalt für den Einsatz von Digoxin. Beide Richtlinien stimmen überein, dass keine Empfehlung auf de höchsten Evidenzgrad beruht

5.2.2 Dosierungsempfehlungen auf der Basis von zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland un dem Off-label Gebrauch

Eine den Leitlinien der Erwachsenenmedizin folgende Reihenfolge der Arzneistoffklassen in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz bei Kindern wäre: ACE-Hemmstoffe als First-Line-Therapie, gefolgt von Betarezeptorblocker und Mineralocorticoidrezeptorantagonisten. Das folgende Flussdiagramm veranschaulicht die medikamentöse Therapie entsprechend der klinischen Symptomatik.

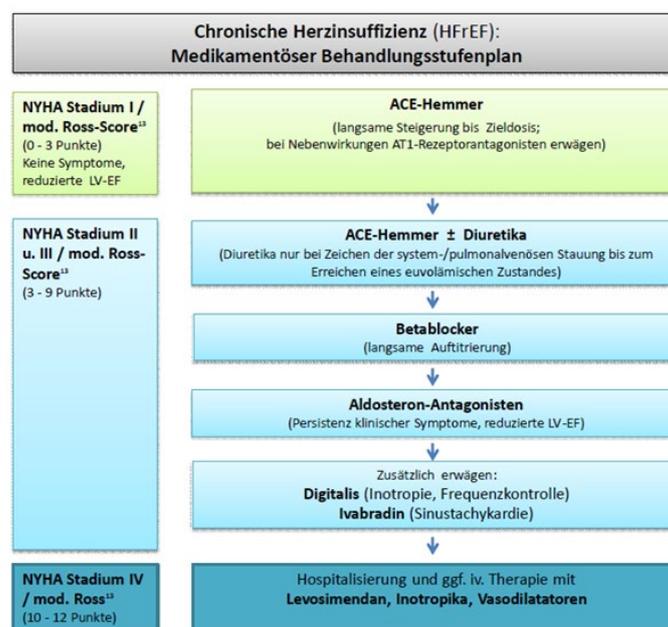


Abb. 1: Flussschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Zu beachten ist, dass Betarezeptorblocker nur bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt werden sollen. Unter einer Therapie mit Mineralocorticoidrezeptorantagonisten, die möglichst nur bei Nieren gesunden Patienten eingesetzt werden, sollen Serumelektrolytwerte und Nierenfunktion überwacht werden.
4,76

Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Anwendungsempfehlungen oraler Medikamente, die zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Die Dauer der Eindosierung folgt dem Grundsatz aus der Erwachsenentherapie, dass die max. Dosierungen sich zwischen der Indikation Hypertonie und Herzinsuffizienz nicht grundsätzlich unterscheiden, wobei jedoch die Startdosis bei der Herzinsuffizienz nur ein Viertel oder die Hälfte der Hypertonieanfängsdosis betragen soll. Die Dosis wird in der Regel nach einer bis drei Wochen bis zur Zieldosis (bzw. bis zum Eintreten von Nebenwirkungen) verdoppelt.

Tabelle 5: Orale Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern in Anlehnung an die durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigten Fachinformationen und gemäß dem Expertenkonsensus der Leitlinienkommission (off-label use).

Arzneistoffklasse	Wirkstoff	Altersgruppe/ Gewichtsklasse	Start-Dosierung (orale Gabe)	Zieldosierung	Dosishinweise und Kommentare
ACE-Hemmstoffe	Captopril*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	0,15 mg/kg/d in 3 ED 0,15 mg/kg/d in 3 ED bzw. max. 18,75 mg/d	2-3 mg/kg/d in 3 ED 2-3 mg/kg/d in 3 ED bzw. max. 150 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz >1 J.: länger wirksame Substanz (Enalapril oder Lisinopril) empfohlen. Gefahr der Fetotoxizität
	Enalapril*	FG, NG SG, 1-18 Jahre	keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1(-2) ED bzw. max. 2,5 mg/d	0,5 mg/kg/d in (1-2) ED bzw. max. 40 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Gefahr der Fetotoxizität
	Lisinopril*	FG, NG SG, 1-18 Jahre	keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 2,5 mg/d	0,5 mg/kg in 1 ED bzw. max. 40-(80) mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Bei Kindern mit verminderter Nierenfunktion geringere Anfangsdosis oder verlängertes Dosierungsintervall. Gefahr der Fetotoxizität
	Ramipril*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 2,5 mg/d	0,5 mg/kg in 1 ED bzw. max. 10 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Bei Kindern mit verminderter Nierenfunktion geringere Anfangsdosis oder verlängertes Dosierungsintervall. Gefahr der Fetotoxizität
AT1-Rezeptor- antagonisten	Candesartan*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 4 mg/d	0,3 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 16 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität
	Losartan*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	keine Angaben 0,2 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 12,5 mg/d	1 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 50 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität
	Valsartan*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	keine Angaben 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 40 mg	3 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 320 mg/d	Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Leberzirrhose, Cholestase. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität
Betarezeptoren- blocker	Metoprololsuccinat*	FG, NG, SG 1-18 Jahre	0,2 mg/kg/d in 2 ED 0,25 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 11,88 mg in 2 ED	2 mg/kg/d in 2 ED 2 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 190 mg/d	Spezifischer β 1-Rezeptorblocker
	Bisoprolol*	FG, NG SG, 1-18 Jahre	Keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED	0,4 mg/kg in 1 ED	Spezifischer β 1-Rezeptorblocker

	Propranolol*	FG, NG, SG, 1 – 6 Jahre 6-18 Jahre	bzw. max. 1,25 mg/d 0,5 mg/kg/d in 3 ED Keine Angaben	bzw. max. 20 mg/d 3 mg/kg/d in 3 ED	Unspezifischer Betablocker Hypoglykämiegefahr!
	Carvedilol*	FG, NG SG, 1-18 Jahre	keine Angaben 0,1 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 6,25 mg/d	1 mg/kg/d in 2ED bzw. max. 50 mg/d	Unspezifischer Betablocker
Mineralokorticoid- rezeptorantagonist	Spirolacton**	FG, NG, SG, 1-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d		Cave: Hyperkaliämie
	Eplerenon**	FG, NG, SG, 1-3 Jahre 4-18 Jahre	Keine Angaben 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d		Cave: Hyperkaliämie Geringe Erfahrungen bei pädi. Patienten
Diuretika	Furosemid	FG NG, SG, 1-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 1 ED 2 mg/kg/d in 3 – 4 ED bzw. max. 60 mg/d	Niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anstreben! Steigern nach klin Notwendigkeit	Nur bei system- oder pulmonalvenösen Stauung bis zum Erreichen einer Euvolumie Reduktion bei Beginn / Steigerung des ACE-Hemmer, AT1RB, Betarezeptoren- blocker oder Mineralokorticoidrezeptor- antagonisten. FG Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose.
	Torasemid	FG, NG SG, 1–18 Jahre	keine Angaben 0,1 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 5 mg in 1 ED	Niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anstreben! Steigern nach klin Notwendigkeit	In USA FDA Zulassung ab 2 Monate.
	Hydrochlorothiazid	FG, NG, SG, 1-8 Jahre	1 mg/kg/d in 1-2 ED bzw. max. 25 mg/d		
Herzwirksame Glykoside	Digoxin	FG, NG, SG, 1-18 Jahre	Start mit Erhaltungsdosis: 8 – 10 mcg/kg/d in 1 ED bzw. max. 200 mcg/d		Zielplasmaspiegel: 0,5 – 0,9 ng/ml, bei Niereninsuff.: 50% der Dosis
If-Kanalblocker	Ivabradin*	FG, NG, SG, 1-5 Jahre 6-18 Jahre	keine Angaben 0,1 mg/kg in 2 ED bzw. max. 10 mg in 2 ED	0,3 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 15 mg/d	Datenlage bei Kindern limitiert
Calcium-Sensitizer/ Kardiostimulanz	Levosimendan		Initial i.v. Bolus: 6 – 12 mcg/kg dann Infusion 0,1 – 0,2 mcg/kg/min für 24 h	Intervalltherapie, nach individuellem Bedarf	Intravenöse Intervalltherapie bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV).

FG = Frühgeborene, NG = Neugeborene, SG = Säuglinge, ED = Einzeldosen, d = Tag

* Startdosierung alle 2 Wochen anfangs verdoppeln, später in kleineren Schritten steigern bis Zieldosis erreicht wird oder Nebenwirkungen einsetzen.

** Start- gleich Zieldosis

Referenzen:

4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal 2012;33:1787-847.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128:1810-52
66. 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. The New England journal of medicine 1987;316:1429-35.
67. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. The New England journal of medicine 1991;325:293-302.
68. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:1414-21.
69. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine 1999;341:709-17.
70. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine 2011;364:11-21.
71. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
72. 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.
73. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European heart journal 2005;26:215-25.
74. 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.
75. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. European heart journal 2014;35:33-41.
76. Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The New England journal of medicine 1997;336:525-33.
77. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. The New England journal of medicine 1991;325:1468-75.

5.2.3 Kurzinformation über die Arzneistoffklassen zur Therapieempfehlung für Kinder mit Herzinsuffizienz entsprechend des Zulassungsstatus in Deutschland.

In den durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Fachinformationen liegen Dosisangaben für Herzinsuffizienz für den ACE-Hemmstoff Captopril, die Diuretika Furosemid, Torasemid und Spironolacton und für das herzwirksame Glykosid Digoxin für Kinder vor. Alle davon abweichenden Verordnungen befinden sich im sog. „Off-Label-Use“.

ACE-Hemmstoffe bei Kindern mit Herzinsuffizienz

ACE-Hemmstoffe werden zur Therapie von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion empfohlen. Der ACE-Hemmstoff Captopril ist ab dem 1. Lebenstag bei herzinsuffizienten Kindern zugelassen. Enalapril besitzt eine Zulassung ab einem Gewicht von 20 Kilogramm (ca. 6. Lebensjahr) in Europa, in den USA wird Enalapril ab dem 2. Lebensmonat eingesetzt mit einer Dosierung von 0,08 mg/kg KG, einmal am Tag, bis zu einer Maximaldosis von 0,58 mg/kg KG. 40 mg Tagesdosis sollen nicht überschritten werden.⁸⁰ Bei ACE-Hemmstoffen unterscheiden sich die maximalen Zieltagesdosen von Captopril, Enalapril und Fosinopril im Vergleich zur Zieltagesdosis in der Indikation Hypertonie nicht, für Lisinopril soll bei Herzinsuffizienz eine niedrigere Zieldosis (ca. 50%) als in der Indikation Hypertonie angestrebt werden. ACE-Hemmern und AT1-Blocker können im zweiten und dritten Trimenon einer Schwangerschaft eine schwerwiegende Fetopathie verursachen und sind daher kontraindiziert. Jugendliche im gebärfähigen Alter, die einen ACE-Hemmer benötigen, sollten daher über das Risiko und eine mögliche alternative medikamentöse Therapie aufgeklärt werden.

Referenz:

80. Proposed Labeling Vasotec® Tablet January 2012

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018998s076lbl.pdf.

Angiotensinrezeptorantagonisten (AT1-Blocker)

Die Empfehlung für Angiotensinrezeptorantagonisten als Ersatz für ACE-Hemmstoffe (z.B. bei unerwünschten Nebenwirkungen) in der Indikation Herzinsuffizienz leitet sich ausschließlich aus der Erwachsenentherapie ab und ist nicht durch Studien bei Kindern belegt. Die Angiotensinrezeptorantagonisten Losartan, Valsartan und Candesartan sind in der Indikation Bluthochdruck ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen, was darauf hinweist, dass der Arzneistoff ab dem Alter von 6 Jahren sicher eingesetzt werden kann. Ein Fetopathierisiko besteht wie bei ACE-Hemmstoffen (s.o.).

Betarezeptorblocker

Betarezeptorblocker werden für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern off-label eingesetzt. Bei den Betarezeptorblockern sind die Zieltagesdosen von Metoprolol und Carvedilol vergleichbar zur Indikation Hypertonie, für Bisoprolol wird eine 50%ige Zieldosis angestrebt. Für den Arzneistoff Carvedilol wurde auf der Basis einer negativen randomisierten und kontrollierten Studie, die im Rahmen einer Arzneimittelentwicklungsstudie in den USA durchgeführt worden war, keine Zulassung für die Indikation Herzinsuffizienz ausgesprochen.^{81,82} Carvedilol weist altersabhängige pharmakokinetische Unterschiede auf, denen in den Wirksamkeitsstudien nicht Rechnung getragen wurde.^{13,82,83} Ein pädiatrisches Dosierungsregime kann daher nicht abgeleitet werden. Metoprolol-succinat ist für die Indikation Hypertonie ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Propranolol ist in der Indikation Arrhythmien bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Bisoprolol ist für Kinder nicht zugelassen.

Die Zieltagesdosen von Bisoprolol und Carvedilol sind gleich. Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol werden in der Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern ebenfalls mit Off-label Dosierungen durchgeführt. Aus den Fachinformationen können daher keine Dosisangaben entnommen werden. Sie sind Lehrbüchern und einschlägigen Formularen entnommen worden.^{84,85}

Referenzen:

13. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *American heart journal* 2002;143:916-22.

81. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:1171-9.

82. Highlights of Prescribing Information Coreg® (carvedilol) tablets April 2008
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020297s029lbl.pdf.

83. Froebel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009:CD007037.

84. British National Formulary (BNF) for Children. Joint Formulary. Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society (March 2015).

85. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (W/ International Trade Names Index) Taschenbuch – 1. Oktober 2014 von Carol K. Taketomo.

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten werden entsprechend der Prognoseverbessernden Wirkung bei Erwachsenen auch bei Kindern mit HI in reduzierter Dosierung (0,5 bis 1 mg/kg/die) eingesetzt. Es ist als kaliumsparendes Diuretikum in der Pädiatrie zur Therapie von Ödemen bei sekundärem Hyperaldosteronismus ab dem 1. Lebensstag zugelassen. Bei Spironolacton liegt die Dosierungsempfehlung für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen bei nur 25% bis 50% der Dosierungsempfehlung⁴ zur Therapie einer Ödemausschwemmung (Spironolacton wird nach Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz mit einer Zieldosis von 50 mg pro Tag empfohlen, zur Behandlung von Ödemen bei sekundärem Hyperaldosteronismus mit Erhaltungsdosen zwischen 100 mg und 200 mg pro Tag).

Diuretika

Zur Akuttherapie von kardialen Ödemen gehören Schleifendiuretika wie Furosemid mit der niedrigst notwendigen Dosis zu den uneingeschränkt empfohlenen Arzneistoffen⁴ zum Erreichen eines euvolämischen Zustands beim Patienten mit Flüssigkeitsretention. Furosemid ist ab dem Säuglingsalter zugelassen, Torasemid besitzt keine Empfehlungseinschränkung zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr. Hydrochlorothiazid besitzt eine Zulassung der FDA zur Behandlung von Ödemen ab dem Säuglingsalter. Säuglinge von 2 bis 6 Monaten erhalten 1-3 mg/kg pro Tag. Ab dem Alter von 6 Monaten werden 1 bis 2 mg/kg pro Tag empfohlen. Unterhalb von 2 Jahren sollen 37,5 mg, bis 12 Jahren 100 mg und bis 17 Jahre sollen 200 mg pro Tag nicht überschritten werden. Die Tagesdosis kann in 1 bis 2 Dosen aufgeteilt werden.⁸⁶

Referenz:

86. Hydrochlorothiazide package insert, TABLETS HYDRODIURIL® (HYDROCHLOROTHIAZIDE) 1998, <http://hypertensionmeds.com/packageinserts/hydrodiuril.pdf>.

Herzwirksame Glykoside

Digoxin besitzt eine Zulassung ab dem 1. Lebensjahr. Es wird zur Therapie eines Ventrikelseptumdefekts mit pulmonaler Mehrdurchblutung oder Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nicht empfohlen. Zur Symptomverbesserung bei Kindern mit strukturell normalem Herz und symptomatischer Herzinsuffizienz können sie unter Kontrolle von Digoxinserumkonzentrationen eingesetzt werden. Der Spiegel sollte in Anlehnung an die Erfahrungen aus der Erwachsenenkardiologie im Bereich von 0,5 bis 0,9 ng/mL liegen.⁵

Referenz:

5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.

Levosimendan und Ivabradin

Für den Calciumsensitizer Levosimendan und den IF-Kanalinhistor Ivabradin liegen keine Zulassungen für die Therapie im Kindesalter vor. Für Ivabradin wurde bereits ein Kinderprüfplan nach Europäischer Kinderverordnung erfolgreich bearbeitet.⁸⁷ Eine der Prüfplanstudien war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische pharmakokinetische/pharmakodynamische Studie zur Dosisfindung bei Kindern von 6 Monaten bis unter 18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz. Das bedeutet, dass für Ivabradin in Zukunft Informationen zum Gebrauch bei herzinsuffizienten Kindern ab 6 Monaten in die Fachinformation aufgenommen werden.

Referenz:

87. Paediatric Investigation Plan EMA/203739/2013 for ivabradine (hydrochloride) (Procoralan) (EMA-000628-PIP01-09-M04) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500143714.pdf.

5.3 Medikamentöse Therapie bei angeborenen Herzfehlern

Bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Vitien steht die Verbesserung der Hämodynamik mittels operativer oder interventioneller Verfahren im Vordergrund. Als unterstützende Therapie bei symptomatischen Patienten bieten sich Diuretika und Betablocker an. Herzwirksame Glykoside wie Digoxin haben in bisherigen Studien keine Wirksamkeit zur Therapie eines Ventrikelseptumdefekts mit pulmonaler Hyperämie gezeigt. Die Ursachen der Insuffizienz einer Fontanzirkulation können mannigfaltig sein. Erst nach exakter Ursachensuche soll eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei unselektierten Fontan-Patienten hat die Therapie mit ACE-Hemmern keinen Effekt gezeigt.^{80,81} Bei myokardialer Dysfunktion des systemischen Ventrikels kann die Herzinsuffizienzmedikation wie bei strukturell normalem Herzen probatorisch eingesetzt werden. Neuere Studien legen nahe, dass pulmonale Vasodilatoren bei diesen Patienten evtl. einen positiven Einfluss auf Symptome haben könnten.^{84,85}

Referenzen:

80. Proposed Labeling Vasotec® Tablet January 2012

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018998s076lbl.pdf.

81. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:1171-9.

84. British National Formulary (BNF) for Children. Joint Formulary. Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society (March 2015).

85. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (W/ International Trade Names Index) Taschenbuch – 1. Oktober 2014 von Carol K. Taketomo

5.3.1 Morphologisch rechter Systemventrikel

Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel (z.B. Transposition der großen Gefäße [TGA] nach Vorhofumkehr oder kongenital korrigierte TGA) entwickeln im Langzeitverlauf häufig eine Herzinsuffizienz, die zusammen mit dem plötzlichen Herztod die Prognose limitieren. Die Behandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Betablockern liegt nahe; diverse Studien haben den Einfluss dieser Medikamente auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Hämodynamik untersucht. Die symptomorientierte Behandlung von individuellen Patienten kann sinnvoll sein, ist aber durch Studien nicht belegt (kleine Fallzahl, heterogenes Patientengut, kurze Nachverfolgungszeit).^{13,82,83}

Referenzen:

13. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. American heart journal 2002;143:916-22.

82. Highlights of Prescribing Information Coreg® (carvedilol) tablets April 2008
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020297s029lbl.pdf.

83. Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. The Cochrane database of systematic reviews 2009:CD007037.

5.4 Antikoagulation

Herzinsuffizienz bei strukturell normalem Herzen mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF) ist mit einem erhöhten Thrombembolierisiko assoziiert. In retrospektiven Untersuchungen wurde bei pädiatrischer dilatativer Kardiomyopathie eine Inzidenz kardialer Thromben von 6-53 % und von pulmonalen bzw. systemischen Embolien von 1-16 % beschrieben.⁸⁸⁻⁹⁴ Das Ausmaß der linksventrikulären systolischen Dysfunktion (Ejektionsfraktion <25 %, Verkürzungsfraktion <15 %) scheint ein Risikofaktor für Thrombembolien darzustellen, obwohl in den verfügbaren kleinen Studien meist keine statistisch signifikanten Unterschiede der linksventrikulären Auswurffraktion zwischen Kindern mit und ohne thrombembolische Ereignisse belegt werden konnte. Bei Kindern liegen keine prospektiven Studien zu einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung bei HFrEF vor. Von einigen Autoren wird eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten (Ziel INR 2-3) oder niedermolekularem Heparin (Ziel Anti-Xa 0,5-1) bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie und Ejektionsfraktion <25 %, einer Anamnese mit Thrombembolien oder bei Nachweis intrakardialer Thromben vorgeschlagen, die Gabe von Aspirin bei einer Ejektionsfraktion von 25-30 %.^{93,95}

Empfehlung (Expertenkonsens):

- Patienten mit Nachweis intrakardialer Thromben sollten eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erhalten.
- Patienten mit einer Ejektionsfraktion <25 % und Anamnese thrombembolischer Ereignisse sollten eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erhalten.
- Bei Patienten mit HFrEF und Vorhofflimmern sollte eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erwogen werden.
- Bei kleinen Kindern oder Pat. AHF ohne thrombembolische Ereignisse in der Anamnese muss eine individuelle Risisikoabwägung zwischen Thrombembolie, Blutungsrisiko und Lebensqualität erfolgen

Referenzen:

87. Paediatric Investigation Plan EMA/203739/2013 for ivabradine (hydrochloride) (Procoralan) (EMA-000628-PIP01-09-M04) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500143714.pdf.

88. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998;101:369-76.

89. Choi SH, Jeong SI, Yang JH, et al. A single-center experience with intracardiac thrombosis in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatric cardiology* 2010;31:264-9.

90. Gunthard J, Stocker F, Bolz D, et al. Dilated cardiomyopathy and thrombo-embolism. *European journal of pediatrics* 1997;156:3-6.

91. Hsu DT, Addonizio LJ, Hordof AJ, Gersony WM. Acute pulmonary embolism in pediatric patients awaiting heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:1621-5.

92. John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR. Intracardiac thrombi in pediatric patients: presentation profiles and clinical outcomes. *Pediatric cardiology* 2007;28:213-20.

93. Law YM, Sharma S, Feingold B, Fuller B, Devine WA, Webber SA. Clinically significant thrombosis in pediatric heart transplant recipients during their waiting period. *Pediatric cardiology* 2013;34:334-40.

94. McCrindle BW, Karamlou T, Wong H, et al. Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology* 2006;22:685- 90.

95. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-801S.

5.5 Antiarrhythmika

Die Verwendung von Antiarrhythmika richtet sich nach der DGPK Leitlinie für die Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen.

5.6 Nicht medikamentöse Therapie

5.6.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Kinder mit Herzinsuffizienz sollten auf die Präsenz einer durch die CRT behandelbaren dyssynchronen Kardiomyopathie untersucht werden. Das Ziel der CRT ist es, die Ventrikelfunktion dabei zu verbessern oder eine weitere Verschlechterung zu verhindern. Die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz sollte vor der CRT optimiert worden sein. Bei ohnehin geplanter Schrittmacherimplantation sollte der Einfluss der Kammerstimulation auf die Ventrikelfunktion in Betracht gezogen werden, um die Option einer CRT zu evaluieren und einen optimalen Stimulationsort auszuwählen. CRT soll auch bei jedem Patienten mit einer ICD Indikation (und umgekehrt) überlegt werden. Vorhandene pädiatrische Daten stammen aus drei größeren retrospektiven Studien⁹⁶⁻⁹⁸ und einer limitierten Anzahl kleinerer Publikationen und beschreiben eine ähnliche CRT Effektivität wie bei Erwachsenen mit einer idiopathischen oder ischämischen Kardiomyopathie.⁹⁹ Die CRT wird mit Hilfe eines biventrikulären Schrittmachers (CRT-P) oder Defibrillators (CRT-D) durchgeführt.¹⁰⁰ Ein breiter QRS Komplex ist für jugendliche Patienten anhand der Leitlinien für Erwachsene als QRS ≥ 150 ms oder QRS 120 - 149 ms definiert.¹⁰¹ Es sind keine Daten für jüngere Patienten vorhanden; eine kürzere QRS Dauer kann als CRT-Indikation akzeptiert werden, solange sie mit einer kompletten Schenkelblockbild-QRS-Morphologie verbunden ist. Altersbezogene Normwerte für QRS Dauer wurden publiziert und können zur Orientierung herangezogen werden.¹⁰² Die im Weiteren aufgeführten Angaben erfolgten in Anlehnung an die Empfehlungen für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern.¹⁰¹

Eine CRT-Behandlung ist für folgende Patienten besonders geeignet:

- 1. Schrittmacher induzierte Dyssynchronie/Kardiomyopathie
- 2. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit einem linksmorphologischen System-Ventrikel, einer EF ≤ 35 %, Sinusrhythmus, verbreitertem QRS Komplex (≥ 150 ms) sowie komplettem Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).

Bei folgenden Patientengruppen sollte eine CRT Behandlung erwogen werden:

- 1. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit einem linksmorphologischen System-Ventrikel, einer EF ≤ 35 %, Sinusrhythmus, breitem QRS Komplex (120-149 ms) und komplettem Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).
- 2. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit morphologisch rechtem Systemventrikel, EF ≤ 35 %, Ventrikeldilatation, sowie einem kompletten Rechtsschenkelblockbild (spontan oder stimuliert) mit einer QRS Dauer ≥ 150 ms.
- 3. Symptomatische und asymptomatische Patienten (NYHA Klasse I – IV) mit einer Systemventrikel-EF ≤ 35 %, intrinsisch schmalen QRS Komplex, die sich einer Schrittmacherimplantation oder einem Wechsel unterziehen müssen und bei denen erwartet wird, dass >40 % der Ventrikelaktionen stimuliert werden. Eine Stimulation von der Herzspitze bzw. mitt-lateraler Ventrikelwand der Systemkammer kann einen alternativen Stimulationsort darstellen.
- 4. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit Single-Ventrikel, deutlich verminderter EF ≤ 35 %, Ventrikeldilatation und einem breiten QRS Komplex (≥ 150 ms) durch eine signifikante elektrische Aktivationsverspätung mit einem kompletten Rechts- oder Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).

Bei folgenden Patienten kann eine CRT Behandlung erwogen werden:

- 1. Patienten mit einem breiten QRS Komplex (>150 ms) durch eine signifikante elektrische Aktivationsverspätung mit einem kompletten Rechts- oder Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert), die sich einem anderen herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, wodurch die Möglichkeit einer thorakotomischen Sondenimplantation besteht (unabhängig von der EF).
- 2. Patienten mit System-RV und signifikanter Trikuspidalklappeninsuffizienz, einem verbreitertem QRS Komplex ≥ 150 ms, die sich einer chirurgischen Behandlung der Regurgitation unterziehen (unabhängig von der EF).

Referenzen:

99. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European heart journal 2013;34:2281-329.

100. Janousek J, Ruschewski W, Paul T. 21 B Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen - Indikation zur ICD Therapie. Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 23.03.2010. www.kinderkardiologie.org.

101. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 2014;11:e102-65.

102. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Megelas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. Pediatric cardiology 1979;80;1:123-31.

5.6.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Die Indikationen zu einer ICD-Therapie werden in separaten bereits erschienenen Leitlinie der DGPK behandelt.

5.6.3 Mechanische Kreislaufersatzverfahren und Herztransplantation (HTX)

Die Indikationen zu einer Kreislaufersatztherapie oder einer Herztransplantation werden in den bereits erschienenen DGPK Leitlinien zur akuten „Herzinsuffizienz und Ventrikulärer Assist Device (VAD)/Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)“ und „primäre Kardiomyopathien“ behandelt. Die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) brachte 2014 aktualisierte Empfehlungen zur Device-Therapie und HTX bei Kindern heraus.⁷⁸

Referenz:

78. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. The Canadian journal of cardiology 2013;29:1535-52.

Referenzen

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK). Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter; S2k-Leitlinie, Langfassung Version [online]. AWMF-Registernummer 023-006. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-006>.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-256-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	12. Oktober 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Auf Nachfrage wurde die Fragestellung durch den G-BA spezifiziert: Gegenstand ist die chronische Herzinsuffizienz bzw. chronische Linksherzinsuffizienz.</p> <p>Die Ursachen der chronischen Linksherzinsuffizienz sind im Kindes- und Jugendalter vielschichtiger als bei Erwachsenen. Als Ursache kommen infrage: <i>strukturelle Herzerkrankungen mit Volumenbelastung</i> durch Links-Recht-Shunt (z. B. Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus) oder Klappeninsuffizienzen (z. B. Aorteninsuffizienz), oder <i>strukturelle Herzerkrankungen mit Druckbelastung</i> durch Linksherzobstruktion (z. B. kritische Aortenstenose) bzw. Rechtsherzobstruktion (z. B. kritische Pulmonalstenose). Neben komplexen angeborenen Herzfehlern (z. B. funktionell univentrikuläres Herz) sind auch Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien, Herzmuskelbeteiligung bei angeborenen Störungen der Muskelfunktion und Myokarditis Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter (1;2).</p> <p>Aufgrund der Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und der unterschiedlichen Ätiologie ist die Entwicklung therapeutischer Strategien bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen. Es fehlt auch die Evidenz für den Einsatz einzelner Arzneimittel, die bei Erwachsenen zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen sind. Die Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie für pädiatrische Herzinsuffizienz in Artikeln und Leitlinien werden aus Studien an Erwachsenen extrapoliert (1-3). Es fehlen valide Daten zur Evidenz und deshalb kam und kommt es nicht zur Zulassung dieser Wirkstoffe in der Indikation Herzinsuffizienz für diese Altersgruppe. Trotzdem werden die Medikamente bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz regelmäßig eingesetzt. Leider kommt es trotz aller verfügbaren Behandlungen nicht selten zu einer Progression bis hin zum terminalen Herzversagen (Tod bzw. Herztransplantation).</p> <p>Die Therapieoptionen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen stammen nahezu alle aus Analogieschlüssen von Studien bei Erwachsenen. So</p>

werden im Kindesalter bei chronischer Herzinsuffizienz Medikamente eingesetzt, die den peripheren Widerstand senken, damit das geschwächte Herz eine bessere Auswurfleistung hat. An erster Stelle werden Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) eingesetzt. Obwohl weit verbreitet, ist die Therapie mit ACE-Inhibitoren durch keine randomisierte, kontrollierte Studie validiert, die ein längeres Überleben bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer Herzinsuffizienz durch die Therapie aufzeigt (1;2;4). Die deutsche Leitlinie (1) wird aktuell überarbeitet.

Die Reihenfolge der Arzneistoffklassen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern ist den Empfehlungen bei Erwachsenen ähnlich (1):

1. ACE-Hemmstoffe: First-Line-Therapie, langsame Steigerung bis Zieldosis; bei Nebenwirkungen Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten erwägen;
2. Betarezeptorblocker: langsame Auftitrierung;
3. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten: bei Persistenz klinischer Symptome und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (1;2;5).

Bei Salz- und Wasserretention kommen zudem Diuretika zum Einsatz.

Der ACE-Hemmer **Captopril** ist zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-1-Diabetikern (6). Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sind nicht vollständig ermittelt. Deshalb sollte die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen 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, wie Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, die eine geringere Nierenfunktion als ältere Kinder und Erwachsener aufweisen, sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern dreimal täglich verabreicht; Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden (6).

Enalapril ist bei Erwachsenen zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie und der symptomatischen Herzinsuffizienz (7). Enalapril ist bei pädiatrischen Patienten über sechs Jahren mit arterieller Hypertonie zugelassen. 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 \geq 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 \geq 50 kg nicht überschritten werden sollte.

Eine Studie mit verschiedenen Dosierungen von Enalapril (oral 0,07–0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag) beschreibt bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von zwei Monaten bis zu 16 Jahren die Pharmakokinetik (7). Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat (der aktiven Form von Enalapril) keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Die Beziehung zwischen der aus Erwachsenenstudien extrapolierten Dosis und der Pharmakokinetik wurde kürzlich extensiv untersucht, auch im Rahmen einer geplanten PUMA-Zulassung (8-10). Die Kinder erhielten acht Wochen lang Enalapril in einer orodispersiblen Darreichungsform (Minitabletten) gemäß einem altersangepassten Dosierungsschema. Das primäre Ziel war die Beschreibung der Pharmakokinetik von Enalapril und seines aktiven Metaboliten Enalaprilat (10). Von 102 Patienten wurden 89 Patienten (n = 26 mit dilatativer Kardiomyopathie; n = 63 mit angeborenem Herzfehler) in die Studie eingeschlossen und die Kinetik von Enalapril und Enalaprilat bestimmt. Die verwendeten Dosierungsschemas schienen gut vertragen zu werden und führten zu keinen signifikanten arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Analyse der Pharmakokinetik

und das Fehlen schwerwiegender Nebenwirkungen die Anwendung von Enalapril mit der untersuchten Minitablette rechtfertigen. Allerdings wurde die Wirksamkeit von Enalapril hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte leider nicht untersucht.

Die akuten hämodynamischen Wirkungen von ACE-Hemmern auf Links-Rechts-Shunts wurden in drei Studien mit acht bis zwölf Kindern untersucht (2). Sechs Beobachtungsstudien mit 12 bis 63 Patienten berichten über positive Wirkungen von ACE-Hemmern auf Gewichtszunahme, Atemfrequenz und Überlebensrate nach ein und zwei Jahren, wenn der Wirkstoff zusätzlich zur konventionellen Therapie verabreicht wird (2). In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie mit 230 Säuglingen mit Single-Ventrikel besserte die Gabe von Enalapril (Zieldosis 0,4 mg/kg Körpergewicht pro Tag) gegenüber Placebo zwar das somatische Wachstum, aber die Ventrikelfunktion oder der Schweregrad der Herzinsuffizienz änderten sich nicht (11). Die Therapie mit Enalapril war aber recht sicher (12). So unterschied sich die Inzidenz von Hyperkaliämie und Neutropenie nicht zwischen den Gruppen. Eine Nierenfunktionsstörung trat bei 3 % der Enalapril-Gruppe und bei keinem der Placebo-Patienten auf, war aber statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen wurden häufig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, und es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit von Herztransplantationen oder Todesfällen zwischen den Gruppen.

In einer webbasierten Umfrage zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, an der 100 Ärztinnen und Ärzte aus 100 Krankenhäusern in 27 europäischen Ländern teilnahmen, gaben alle Teilnehmer an, ACE-Hemmer zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie verschrieben zu haben (100 %) (13). Bei angeborenen Herzfehlern waren es 97 % und bei univentrikulärer Hämodynamik 87 %. Bei Neugeborenen setzten 26 % der Befragten ACE-Hemmer ein. Captopril wurde am häufigsten bei Neugeborenen eingesetzt (73 %), aber auch bei Säuglingen und Kleinkinder (66 %), während Enalapril bei Kindern (56 %) und Jugendlichen (58 %) dominierte (13). Die angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosen schwankten stark. Damit sind ACE-Hemmer, eingesetzt ohne Zulassung (off-label), eine entscheidende Therapieoption bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Tabelle 1). Dabei ist eine Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen nicht selten.

Tabelle 1: In der Leitlinie empfohlene Dosierungen von ACE-Inhibitoren bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzeldosis pro Tag
Captopril	0–1 Jahre	0,15	2–3	3
	1–18 Jahre	0,15; max. 18,75 mg	2–3; max. 150 mg	3
Enalapril	> 4 Wochen	0,05	0,5	1–2
	1–18 Jahre	0,05; max. 2,5 mg	0,5; max. 40 mg	1–2

Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten wie Candesartan, Losartan und Valsartan werden zwar als Ersatz für ACE-Hemmstoffe (z. B. bei unerwünschten Nebenwirkungen) in der Indikation Herzinsuffizienz in den pädiatrischen Leitlinien empfohlen, die Dosisempfehlungen sind aber nicht durch Studien mit Kindern belegt, sondern aus Daten bei Erwachsenen extrapoliert (1;3). Einzig für Valsartan gibt es eine Phase-2-Studie, aber in der Indikation hypertrophe Kardiomyopathie (14). Neben ACE-Inhibitoren werden Betablocker zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern eingesetzt.

Metoprolol (Beloc-Zok®) ist unter anderem zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Hypertonie, der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit und der schnellen Formen der

Herzrhythmusstörungen, sowie bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (15). Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern ab sechs Jahren beträgt einmal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Bisoprolol (Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten) ist zugelassen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der stabilen chronischen Angina pectoris und der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika (16). Für Kinder und Jugendliche gibt es wegen fehlender Daten keine Zulassung. Aber es wird in mehreren kinder-kardiologischen Zentren in Deutschland als Betablocker der Wahl eingesetzt.

Carvedilol (Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg Filmtabletten) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der chronisch stabilen Angina pectoris und als zusätzliche Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz (17). Bei Kindern und Jugendlichen gibt es laut Fachinformation keine Erfahrungen.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2020 bewertete die Wirkung von Betablockern bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz und kam zu dem Schluss, dass die eingeschlossenen Studien keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit oder Notwendigkeit einer Herztransplantation zwischen der Betablocker- und der Kontrollgruppe zeigten (18). Insgesamt wurden sieben Studien mit 420 Teilnehmern betrachtet, vier davon sehr klein mit jeweils 20 bis 30 Kindern und zwei größere Studien mit jeweils 80 Kindern. Sie zeigten eine Verbesserung der dekompensierten Herzinsuffizienz unter Betablockertherapie. Eine größere Studie untersucht randomisiert gegen Placebo mit einem kombinierten Endpunkt bezüglich der Herzinsuffizienz (19). Bei der Mehrheit der Teilnehmer (59 %) war die der Herzinsuffizienz durch eine dilatative Kardiomyopathie bedingt; bei 27 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem systemischen Ventrikel, der kein linker Ventrikel war; und bei 14 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem dysfunktionalen systemischen linken Ventrikel. Carvedilol (Carvedilol n = 106 (0,2 oder 0,4 mg/kg pro Tag vs. Placebo n = 54) zeigte keine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienzparameter bei den Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: 1,8 bis 3,6 Jahre in den unterschiedlichen Gruppen).

Mit Betablockern wurden keine signifikanten unerwünschten Ereignisse berichtet, abgesehen von einer Episode eines kompletten Herzblocks. Eine Metaanalyse der Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion zeigte eine sehr geringe Verbesserung mit Betablockern. Die Charakteristika der Patienten aus vier weiteren prospektiv randomisiert kontrollierten Studien sind sehr unterschiedlich: Carvedilol bei Kardiomyopathien (n = 40) (20), Carvedilol bei linksventrikulärer Dysfunktion vor Herztransplantation (n = 14) (21), Propranolol bei Säuglingen mit Links-Rechts-Shunt-Defekten (n = 10) (22), Bisoprolol bei Kindern mit operierter Fallot-Tetralogie (n = 13) (23).

Aber sieben Beobachtungsstudien zeigten ausnahmslos eine Verbesserung der klinischen Scores und Echoparameter (insgesamt 199 Patienten aus sieben Studien mit sechs bis 53 Patienten) (2). Die Studienpopulation war homogener (fünf Studien mit dilatativer Kardiomyopathie und eine mit kardialer Beteiligung bei Muskeldystrophie Duchenne). Die siebte Studie betraf Patienten mit univentrikulärem Herzen (2).

Somit fehlt für Betablocker wie für ACE-Inhibitoren die notwendige valide Evidenz, um Betablocker bei Kindern mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu empfehlen oder gar davon abzuraten. Es können auch keine validen Dosisempfehlungen gegeben werden. Die spärlichen verfügbaren Daten deuteten jedoch darauf hin, dass Kinder mit kongestiver Herzinsuffizienz davon profitieren könnten.

Während Carvedilol in den USA beliebt ist, wird in Deutschland in den Kinderherzzentren oft Bisoprolol oder Metoprolol verwendet (Tabelle 2).

Tabelle 2: In der Leitlinie empfohlenen Dosierungen für Betablocker bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzel-dosis pro Tag
Metoprolol	0–1 Jahre	0,2	2	2
	1–18 Jahre	0,25	2	2
Bisoprolol	> 4 Wochen	0,05	0,4	1
	1–18 Jahre	0,05; max. 1,25 mg	0,4; max. 20 mg	1

Neben Betablockern und ACE-Inhibitoren werden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen in den Leitlinien auch Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten empfohlen (1;2) (Tabelle 3).

Spirolacton ist zugelassen zur Behandlung des primären Hyperaldosteronismus, sofern nicht eine Operation angezeigt ist und zur Behandlung von Ödemen und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (24). Es gibt für Kinder und Jugendliche keine klinischen Studiendaten, aber in der Fachinformation werden folgende Dosierungen aus Leitlinien angegeben:

- Neugeborene: 1–2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem Aszites;
- 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;
- 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 (24).

Für Spirolacton gibt es nur kleine Beobachtungsstudien aus dem letzten Jahrhundert, aber keine prospektive Studie mit klar definierten Endpunkten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit; damit ist die Datenlage sehr begrenzt (2).

Eplerenon ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt und zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität (25). Für Eplerenon werden in der Fachinformation Daten bei Kindern mit arterieller Hypertonie berichtet (25). In einer zehnwöchigen Studie an vier bis 16 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (n = 304) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg täglich bis 100 mg täglich) entsprechend der Dosierung bei Erwachsenen keine effektive Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer Sicherheitsstudie über ein Jahr wurde bei 149 Kindern und Jugendlichen (Altersbereich: fünf bis 17 Jahre) ein Sicherheitsprofil erhoben, das vergleichbar mit dem von Erwachsenen war (25).

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Probanden mit Hypertonie im Alter von vier bis 16 Jahren ergab, dass das Körpergewicht einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon hat, nicht jedoch auf dessen Clearance (25).

Tabelle 3: In der Leitlinie empfohlenen Dosierungen von Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzel-dosis pro Tag
Spironolacton	0–18 Jahre	0,5; max. 25mg	0,5; max. 25 mg	1
Eplerenon	4–18 Jahre	0,5; max. 25 mg	0,5; max. 25 mg	1

Furosemid wird vorwiegend bei akuter Überwässerung, oft nur passager, eingesetzt.

Furosemid (Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten) ist zugelassen zur Behandlung von Ödemen infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber, Ödemen infolge Erkrankungen der Nieren, bei Ödemen infolge Verbrennungen und bei Arterieller Hypertonie (26). Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Kinder erhalten im Allgemeinen 1–2 mg/kg Furosemid und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag (26).

Da die Studienlage bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich des validen Endpunkts terminales Herzversagen (Tod oder Herztransplantation) in den oben genannten Studien nicht erreicht werden konnten, wurde für weitere Studien alternative Studiendesigns entwickelt. Zum einen wurde ein alternativer Endpunkt im Sinne eines patientenrelevanten symptomorientierten Scores verwendet und zum anderen nicht gegen Placebo getestet, sondern die Wirksamkeit einer Kombination von Sacubitril mit Valsartan gegen Enalapril geprüft (27).

Für den Score mit einem globalen Rangendpunkt (global rank primary endpoint) werden die Patienten in die fünf Kategorien basierend auf klinischen Ereignissen wie Tod, dringende Herztransplantation, mechanische Lebenserhaltung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach der NYHA/Ross-Klassifizierung und von Patienten berichteten Ergebnissen eingeteilt. Zu den vom Patienten gemeldeten Ergebnissen für den primären Endpunkt gehören der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL, Untergruppe der Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit) (27;28).

Anhand der Bewertung mit der erreichten Punktzahl konnte in der PANORAMA-HF-Studie gezeigt werden, dass die Kombination von Sacubitril und Valsartan bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter systemischer linksventrikulärer systolischer Funktion der Behandlung mit Enalapril leicht überlegen war (28;29). Zudem wurde anders als in früheren pädiatrischen Studien zur Behandlung der Herzinsuffizienz eine relativ homogene pädiatrische Population rekrutiert. Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel, einem einzigen Ventrikel und Patienten mit restriktiver oder hypertrophischer Kardiomyopathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieses Studienansatzes führten dann zur Zulassung für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr.

Die Kombination **Sacubitril/Valsartan** (Entresto® Filmtabletten) ist unter anderem zugelassen bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (29). Die Dosierung erfolgt in einem Titrationsschema (Tabelle 4).

In der Zulassungsstudie (PANORAMA-HF) wurden in einer multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie 375 pädiatrische Patienten im Alter von einem Monat bis unter 18 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF \leq 45 % oder Verkürzungsfraktion \leq 22,5 %) im Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril über 52 Wochen untersucht. Vor der Studienteilnahme wurden die Patienten in der Regel mit ACE-

Hemmern/Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten (93 %), Betablockern (70 %), Aldosteron-antagonisten (70 %) und Diuretika (84 %) behandelt.

Im Vergleich zum Ausgangswert änderten sich in der Woche 52 folgende Parameter (Sacubitril/Valsartan vs Enalapril):

- NYHA/ROSS-Funktionsklassen: verbessert bei 37,7 % vs. 34,0 %; unverändert bei 50,6 % vs. 56,6 %; verschlechtert bei 11,7 % vs. 9,4 %.
- PGIS-Scores: verbessert bei 35,5 % vs 34,8 %; unverändert bei 48,0 % vs 47,5 %; verschlechtert bei 16,5 % vs 17,7 %.

Insgesamt ist die Wirksamkeit statistisch gezeigt, aber der Therapieeffekt scheint nicht groß zu sein. Die Odds-Ratio anhand des primären "Global Rank"-Endpunkts beträgt 0,907 (0,72–1,14).

Tabelle 4: Empfohlene Dosistitration von Sacubitril/Valsartan für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr (29)

Körpergewicht	Halbe Anfangsdosis*	Anfangsdosis	Zwischendosis	Zieldosis
Zweimal täglich zu verabreichen				
< 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
> 40 – < 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
> 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Die Hälfte der Anfangsdosis wird empfohlen für Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) eingenommen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel angewendet haben, Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/ min/1,73 m²) und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe spezielle Patientengruppen).

[#] 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg und 3,1 mg/kg bezieht sich jeweils auf die Gesamtmenge ist von Sacubitril und Valsartan und ist als Granulat zu verabreichen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen erfolgt derzeit bei mangelnder Evidenzlage und fehlender Zulassung. Es ist wichtig zu unterscheiden, welche Grundkrankheit die Herzinsuffizienz verursacht hat (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten, Myokarditis). Leider ist es auch dem Pediatric Heart Network in den USA bisher nicht gelungen, ausreichend große, homogene Patientengruppen in klinische Studien einzubeziehen, die konsistente Schlussfolgerungen zulassen. Deswegen ist die medikamentöse Behandlung als Extrapolation von Ergebnissen der Studien an Erwachsenen bei Kindern und Jugendlichen als Off-label-Anwendung leider als Standard anzusehen. In kaum einer anderen Subspezialität der Kinder- und Jugendmedizin, vielleicht mit Ausnahme der Neonatologie, werden so viele Pharmaka außerhalb der Zulassung eingesetzt wie in der Kinderkardiologie.

Ein Beispiel wie neue Wirkstoffe bei Kindern mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden, ist **Dapaglifozin**, ein oral zu applizierendes Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, das bei

Kinder und Jugendliche zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ab einem Alter von zehn Jahren und bei erwachsenen Patienten unter anderem auch zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz zugelassen ist (30).

In einer monozentrischen Studie mit 38 pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten im medianen Alter von 12,2 Jahre (Interquartilbereich 6,2–17,5) wurde über den Einsatz von Dapagliflozin zusätzlich zur üblichen medikamentösen Standardtherapie (Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Schleifendiuretikum) berichtet (31). Die meisten Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie (68,4 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 40 % oder weniger (65,8 %). Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin betrug für die gesamte Kohorte 130 Tage (IQR 76–332). Der Surrogatparameter BNP sank im Mittel von 222 auf 166 pg/ml ($p = 0,04$) bei der letzten klinischen Nachuntersuchung, also keine eindrucksvolle Wirkung. Die Klassifikation der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) verbesserte sich bei 5/38 (13,2 %), verschlechterte sich bei 5/38 (13,2 %) und blieb bei 28/38 (73,6 %) unverändert. In einer Untergruppe von 16 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die Dapagliflozin im Median 313 Tage lang erhielten (IQR 191–414), stieg die mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) signifikant von 32 auf 37,2 % ($p = 0,006$). Als mögliches Sicherheitsrisiko wurde eine symptomatische Harnwegsinfektion bei sechs von 38 Patienten (15,8 %) beschrieben. Die Daten wurden retrospektiv analysiert und anonymisiert, damit auf die Notwendigkeit einer Einwilligung nach Aufklärung verzichtet werden konnte (31).

In einer Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Pulmonale Hypertonie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) wurde die dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von Medikamenten zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie und deren Erstattung bei Kindern gefordert, ohne dass valide Studien bei Kindern vorliegen (32). Dieser Umstand betont die schwierige Datenbasis bei Medikamentenanwendungen für Kinder und Jugendliche in der Kinderkardiologie.

Referenzliste:

1. Rickers C, Lärer S, Diller GP et al.: S2k-Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-006l_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2023). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, AWMF-Register-Nr. 023/006. Stand: Oktober 2015 (nicht mehr gültig; zurzeit in Überarbeitung).
2. Schmaltz AA: Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klin Padiatr* 2015; 227: 3-9.
3. Weisert M, Su JA, Menteeer J, Shaddy RE, Kantor PF: Drug Treatment of Heart Failure in Children: Gaps and Opportunities. *Paediatr Drugs*. 2022; 24: 121-136.
4. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A et al.: Children's Heart Failure Study Group: Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1535-1552.
5. Masarone D, Valente F, Rubino M et al. Pediatric heart failure: A practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 303-312.
6. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten“. Stand: Juli 2019.

7. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Enalapril-CT 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten“. Stand Juli 2020.
8. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M et al.: Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discov Today* 2020; 15: 1957-1970.
9. Faisal M, Cawello W, Laeer S: LENA Consortium: Clinical pharmacokinetics of enalapril and enalaprilat in pediatric patients – a systematic review. *Front Pediatr* 2021; 9: 611322.
10. Laeer S, Cawello W, Burckhardt BB et al.: Enalapril and enalaprilat pharmacokinetics in children with heart failure due to dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after administration of an orodispersible enalapril minitab (LENA-Studies). *Pharmaceutics* 2022; 14: 1163.
11. Hsu DT, Zak V, Mahony L et al.: Enalapril in infants with single ventricle. Results of a multicenter randomized trial. *Circulation* 2010; 122: 333-340.
12. Mathur K, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI: Safety of enalapril in infants: data from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial. *J Pediatr* 2020; 227: 218-223.
13. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3: e000365.
14. Ho CY, Day SM, Axelsson A et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2021; 27: 1818-1824.
15. RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.: Fachinformation „Beloc-Zok®“. Stand: Oktober 2020.
16. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten“. Stand: Juni 2022.
17. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten“. Stand: Mai 2014.
18. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y: Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; Issue 7: CD007037.
19. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al.: Carvedilol for children and adolescents with heart failure -a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-1179.
20. Huang M, Zhang X, Chen S et al.: The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 680-685.
21. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C et al.: Delisting of infants and children from heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038.
22. 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. *Int J Cardiol* 2001; 79: 167-173.
23. Norozi K, Bahlmann J, Raab B et al.: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2007; 17: 372-379.
24. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Spironolacton-ratiopharm® Tabletten“. Stand: Januar 2022.
25. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Eplerenon-ratiopharm® 25 mg, 50 mg Filmtabletten“. Stand: August 2020.
26. Ratiopharm GmbH: Fachinformation Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten. Stand September 2020.
27. Shaddy R, Canter C, Halnon N et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J* 2017; 193: 23-34.

28. Shaddy R, Burch M, Kantor PF et al. Baseline Characteristics of Pediatric Patients With Heart Failure Due to Systemic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e009816.
29. Novartis Europharm Limited: Fachinformation Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln“. Stand: Juni 2023.
30. AstraZeneca AB: Fachinformation Forxiga® 5 mg und 10 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2023.
31. Newland DM, Law YM, Albers EL et al. Early Clinical Experience with Dapagliflozin in Children with Heart Failure. *Pediatr Cardiol* 2023; 44: 146-152.
32. Hansmann G, Apitz C, Humpl T et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; 168: 733-738.