

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

Kinder und Jugendliche mit chronischer Herzinsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Stand: 14.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilungen der Herzinsuffizienz laut NVL (2)	14
Tabelle 3-2: Kardiale Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz nach (23)	16
Tabelle 3-3: Leitsymptome der pädiatrischen Herzinsuffizienz (gemäß (8))	18
Tabelle 3-4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (aus (2))	19
Tabelle 3-5: Nicht medikamentöse Therapien zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz	26
Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Literatur	32
Tabelle 3-7: Prävalenz der pädiatrischen HI in der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2021	35
Tabelle 3-8: Altersverteilung der Krankenhausaufnahmen im Jahr 2006 aufgrund einer Herzinsuffizienz laut Rossano et al. (84)	36
Tabelle 3-9: Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der InGef-Datenbank im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht	36
Tabelle 3-10: Angaben zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Literatur	37
Tabelle 3-11: Inzidenz der pädiatrischen HI in der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2021	39
Tabelle 3-12: Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht in Taiwan im Jahr 2005 laut Tseng et al. (91)	40
Tabelle 3-13: Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der InGEF-Datenbank im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht	41
Tabelle 3-14: Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen HI in der InGef-Datenbank in den Jahren 2016 bis 2021 und Prognose bis zum Jahr 2028	42
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosistitration für Kinder und Jugendliche	74
Tabelle 3-26: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan ..	81
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern nach Læer et al. (modifizierter Ross-Score) (aus (8)).....	20
Abbildung 3-2: Flusschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (aus (8)).....	22
Abbildung 3-3: Altersverteilung von neu diagnostizierten Fällen einer Herzinsuffizienz aufgrund von Herzmuskelerkrankungen in UK und Irland im Jahr 2003 aus Andrews et al. (88)	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ADH	antidiuretisches Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT ₁ -Rezeptor	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AUC	Area under the curve
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
C _{max}	Maximalkonzentration
ccTGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (congenitally corrected transposition of the great arteries)
cm	Centimeter
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COX-2-Hemmer	Cyclooxygenase-2-Hemmer
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
CYP-450	Cytochrom P450
DRG	Diagnosis Related Groups
eGRF	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HI	Herzinsuffizienz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD-10	International Classification of Diseases 10th Revision
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
K ⁺	Kalium-Kation
kg	Kilogramm
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium-Kation
NEP	Neprilysin
NP-System	natriuretisches Peptid-System
NSARs	nichtsteroidale Antirheumatika
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAT1/3	organische Anionentransporter 1/3

Abkürzung	Bedeutung
OATP1B1/3	organische Anion transportierende Polypeptide
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase Typ 5-Hemmer
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RMP	Risk Management Plan
RV	rechter Ventrikel
SBP	systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SHF	systolische Herzinsuffizienz (systolic heart failure)
SNS	sympathisches Nervensystem
SV	singulärer Ventrikel
TGA	Transposition der großen Arterien
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAD	ventrikuläres Assist Device
VA-ECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VSD	Ventrikelseptumdefekt
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sacubitril/Valsartan (Entresto®) wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (1, 2).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.02.2022 für dieses Anwendungsgebiet eine **Therapie nach ärztlicher Maßgabe** als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (3). In der für diese Nutzenbewertung vorliegenden Studie PANORAMA-HF wurde **Enalapril unter Berücksichtigung leitlinienbasierter Empfehlungen** zur Behandlung der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (4). Enalapril fällt unter die vom G-BA bestimmte Vergleichstherapie **Therapie nach ärztlicher Maßgabe** (3). Der Festlegung der zVT wird für das vorliegende Dossier somit gefolgt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im hier relevanten Anwendungsgebiet fand am 24.02.2022 ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Vorgangsnummer 2021-B-443) statt. Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt (3):

„Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Monat mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Die für diese Nutzenbewertung herangezogene Studie PANORAMA-HF war Gegenstand der Beratung 2021-B-443 und zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs am 24.02.2022 bereits abgeschlossen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gibt der G-BA an, dass der direkte Vergleich zwischen Sacubitril/Valsartan und dem ACE-Hemmer Enalapril als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptabel erscheine (3). Das Alter der Patientenpopulation unterscheidet sich zwischen dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr) und dem Anwendungsgebiet in der Beratung (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Monat). Zudem unterscheidet sich die Art der Herzinsuffizienz zwischen dem zugelassenem Anwendungsgebiet (symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion) und dem Anwendungsgebiet in der Beratung (symptomatische chronische Herzinsuffizienz). Änderungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben sich hieraus nicht.

Seit diesem Beratungsgespräch wurden weder Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz zugelassen noch der patientenrelevante Nutzen von Arzneimitteln oder nichtmedikamentösen Behandlungen in diesem Anwendungsgebiet durch den G-BA bewertet. Zudem ergeben sich aus der Literatur keine neuen Anhaltspunkte für eine abweichende Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-443).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-443. Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. 2022.

4. Rickers C, Lär S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. AWMF-Register Nr. 023/006 Klasse: S2k. 2015 [Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/023-006.html>].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die chronische Herzinsuffizienz stellt ein klinisches Syndrom dar, bei dem das Herz aufgrund einer pathologischen Veränderung seiner Struktur oder Funktion nicht mehr in der Lage ist, den Organismus ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Ein stabiler Stoffwechsel ist nicht mehr gewährleistet, und der Organismus reagiert kompensatorisch unter anderem mit einer Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Unter Belastung, aber auch bereits in Ruhe, kann es zu typischen Symptomen wie Atemnot, Leistungsmin- derung/Müdigkeit, Flüssigkeitsretention und trockenem Husten kommen. Früher wurde eine Herzinsuffizienz lediglich hämodynamisch durch ein unzureichendes Herzzeitvolumen defi- niert. Diese einseitige Definition gilt als überholt und wurde durch eine neurohumorale und metabolische Komponente ergänzt (1, 2). In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz werden verschiedene Unterteilungen der Herzinsuffizienz ge- nannt, welche in Tabelle 3-1 aufgelistet sind (2).

Tabelle 3-1: Einteilungen der Herzinsuffizienz laut NVL (2)

Einteilungen der Herzinsuffizienz	Formen	
Ort des Auftretens	Linksherzinsuffizienz Rechtsherzinsuffizienz Globale Herzinsuffizienz	
Zeitlicher Verlauf	Chronische Herzinsuffizienz Akute Herzinsuffizienz	
Ursachen	<u>HFrEF</u> (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von < 40 %
	<u>HFmrEF^a</u> (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction)	Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter LVEF von 40 – 49 %
	<u>HFpEF</u> (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)	Gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion / Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF von ≥ 50 %
a: In der neuen Version der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wurde die Begrifflichkeit „Heart Failure with mid-range Ejection Fraction“ durch „Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction“ ersetzt. Zudem wird in der ESC-Leitlinie im Gegensatz zur NVL die HFrEF mit einer LVEF ≤ 40 % definiert und die HFmrEF mit einer LVEF von 41 – 49 % (1).		

Die Ejektionsfraktion (auch Auswurffraktion genannt) gibt den Anteil der aus der linken Herzkammer gepumpten Blutmenge an der gesamten Blutmenge an, die sich in der Herzkammer befindet. Gesunde Menschen haben eine Ejektionsfraktion von 50 – 60 % (3). Wenn durch eine Herzinsuffizienz die Auswurffraktion reduziert ist, wird weniger Blut in den Körper gepumpt und es steht weniger Sauerstoff zur Verfügung (3). Im Gegensatz zur HFrEF ist bei der HFpEF die Auswurffraktion nicht reduziert. Bei dieser Form der Herzinsuffizienz kommt es unter anderem durch Hypertrophie und fibrotische Veränderungen an der Ventrikelwand zu einer gestörten Füllung des Herzens und somit zu einer mangelnden Blutversorgung (2).

Die HFmrEF als dritte Herzinsuffizienz-Entität neben der HFrEF und HFpEF wurde erst im Jahr 2016 mit der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) eingeführt. Sie deckt den bislang in klinischen Studien unterrepräsentierten „Graubereich“ der Herzinsuffizienz mit nur leicht reduzierter LVEF von 40 – 49 % ab. Dadurch sollten Studien mit HFmrEF-Patienten gefördert werden (2, 4, 5). Laut dem schwedischen Herzinsuffizienz-Register haben 56 % der Patienten mit Herzinsuffizienz eine HFrEF, 21 % eine HFmrEF und 23 % eine HFpEF (6).

Publikationen zur pädiatrischen Herzinsuffizienz beziehen sich überwiegend auf die HFrEF, da die pädiatrische HFpEF bisher kaum untersucht und verstanden wurde (7). Die pädiatrische HFpEF wurde zwar als Komponente von Kardiomyopathien und angeborenen Herzfehlern erkannt, sie ist jedoch schwer zu diagnostizieren. Als Gründe werden hierfür unter anderem die heterogene Ätiologie bei Kindern genannt und dass die Doppler-Muster, mit welchen eine diastolische Dysfunktion festgestellt werden kann, mit dem Alter von Kindern stark variieren (7).

Auch in der S2k-Leitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter wird auf die mangelnde Datenlage zur HFpEF bei Kindern hingewiesen (8). Die Empfehlungen dieser Leitlinie beziehen sich daher explizit auf die Diagnostik und Therapie bei Kindern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurffraktion (8).

In früheren Versionen der NVL wurden für eine Linksherzinsuffizienz mit reduzierter bzw. erhaltener LVEF auch die Begrifflichkeiten systolische bzw. diastolische Herzinsuffizienz verwendet. In den aktuellen Leitlinien wurden diese jedoch vollständig durch eine an der LVEF orientierten Einteilung der Herzinsuffizienz ersetzt (2, 9).

Eine Zulassung für Sacubitril/Valsartan zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer HFrEF existiert seit 2015 (10). Im Rahmen dieser Nutzenbewertung sollen gemäß der Zulassungserweiterung von Sacubitril/Valsartan nur Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion betrachtet werden. Die folgenden Abschnitte zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs fokussieren sich deshalb auf diese Form der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen.

Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache treten bei der Herzinsuffizienz, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen, Kompensationsmechanismen auf, um die Herzfunktion aufrecht zu halten. Zu den wichtigsten Reaktionen gehören die Erhöhung der kardialen Vorlast durch den Frank-Starling-Mechanismus, sowie die Aktivierung verschiedener neurohormoneller, antagonistischer Signalwege. Zu diesen zählen die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS), des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des natriuretischen Peptid (NP)-Systems (11, 12).

Das niedrige Herzzeitvolumen, das typisch für eine Herzinsuffizienz ist, stimuliert arterielle Barorezeptoren, die die Aktivierung des Sympathikus induzieren (13). Es kommt zur Freisetzung von Noradrenalin, das an adrenerge Rezeptoren der Myozyten bindet. Die intrazelluläre Signalweiterleitung führt zum Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie der kardialen Kontraktilität und Vasokonstriktion (11, 14).

Weiterhin kommt es zur Erhöhung der Reninsekretion durch den juxtaglomerulären Apparat der Niere. Die Folge ist die Aktivierung des RAAS (11). Dies geschieht über eine Abfolge verschiedener enzymatischer Reaktionen: Das sekretierte Renin spaltet das im Plasma zirkulierende Angiotensinogen in das physiologisch inaktive Angiotensin I. Über das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE), welches vor allem in der Lunge und Niere exprimiert wird, kommt es zur Umwandlung von Angiotensin I zum vasoaktiven Angiotensin II (15). Angiotensin II bindet vor allem an Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1 (AT₁-Rezeptor) in Niere, Nebenniere, Gehirn, Blutgefäßen und Herz, und löst eine Reihe verschiedener Effektormechanismen aus (16). So induziert Angiotensin II in der Niere eine gesteigerte Resorption von Natrium (17). Zusätzlich stimuliert Angiotensin II in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Aldosteron, welches ebenfalls einen Einfluss auf die Resorption von Natrium hat (18). In Blutgefäßen be-

wirkt Angiotensin II eine Vasokonstriktion und einen Anstieg des Blutdrucks, und im Hypophysenhinterlappen führt Angiotensin II zur Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH), was wiederum die Wasser-Resorption in der Niere steigert (18). Durch Aktivierung des RAAS kommt es somit zum Anstieg des Wasser- und Natriumgehalts im Körper sowie des Gefäßtonus.

Ein Antagonist des SNS und RAAS ist das NP-System. Zu diesem gehören unter anderem das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ natriuretische Peptid (BNP). Bei einer Herzinsuffizienz werden ANP und BNP vermehrt ausgeschüttet und führen zu einer erhöhten Plasmakonzentration. Dies macht sie zu wichtigen Biomarkern für eine Herzinsuffizienz (19). Sie haben eine gefäßerweiternde Wirkung und hemmen die Sekretion von Aldosteron. Darüber hinaus unterdrücken sie die Proliferation von Gefäßmuskelzellen, hemmen das Fortschreiten einer Gefäßfibrose und wirken einer Hypertrophie und Fibrose des Herzens entgegen. Ein weiteres Mitglied, das C-Typ natriuretische Peptid (CNP), wird vor allem in Endothelzellen exprimiert und reguliert unter anderem den Gefäßtonus (20). Bei einer Herzinsuffizienz wird das NP-System übermäßig aktiviert, um der Überstimulation des RAAS und SNS entgegenzuwirken. Jedoch wird vermutet, dass diese Gegensteuerung bei einer Herzinsuffizienz nicht ausreichend ist und dadurch ein neurohormonelles Ungleichgewicht entsteht (20).

Während die Kompensationsmechanismen beim gesunden Menschen nur transient aktiviert werden, um kurzzeitige Abnormalitäten auszugleichen, kommt es bei chronischer Herzinsuffizienz zu einer dauerhaften Aktivierung dieser Mechanismen und zu pathophysiologischen Manifestationen und veränderter Genexpression in Myozyten. Dies führt zum myokardialen Remodeling, das mit kardialer Hypertrophie, Fibrose und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz einhergeht (11, 13, 21, 22).

Ursachen und Krankheitsverlauf

In Tabelle 3-2 sind verschiedene kardiale Ursachen einer Herzinsuffizienz bei Kindern und deren Häufigkeiten dargestellt.

Tabelle 3-2: Kardiale Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz nach (23)

Ursachen		Häufigkeit
Angeborene strukturelle Herzfehler		81 %
Volumenbelastung	Links-rechts Shunt (z. B. VSD, PDA)	31 %
	Klappeninsuffizienzen (z. B. Aorten-/Pulmonalklappeninsuffizienz)	13 %
Druckbelastung	Linksherz-/Rechtsherz-Obstruktion,	13 %
Komplexe angeborene Herzfehler	SV, HLHS, TGA, ccTGA, systemischer RV	21 %
Strukturell normales Herz	Kardiomyopathien, Myokarditis	7 %
	Rhythmusstörungen	2 %
VSD: Ventrikelseptumdefekt, PDA: Persistierender Ductus arteriosus, SV: singulärer Ventrikel, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, TGA: Transposition der großen Arterien, ccTGA: kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, RV: rechter Ventrikel		

Die Ursachen für eine Herzinsuffizienz unterscheiden sich grundlegend zwischen Kindern und Erwachsenen. Während bei Erwachsenen koronare Herzerkrankungen und arterielle Hypertonie am häufigsten eine Herzinsuffizienz verursachen (2), liegen bei Kindern vor allem angeborene Herzfehler zugrunde (24). Laut Schmaltz et al. (23) haben 81 % der Kinder mit Herzinsuffizienz eine angeborene Herzerkrankung. Neben den angeborenen strukturellen Herzerkrankungen können auch funktionelle Herzerkrankungen bei strukturell normalem Herz die Ursache für eine Herzinsuffizienz sein (8). Hierunter fallen beispielsweise Kardiomyopathien, Myokarditis und Rhythmusstörungen, die jedoch deutlich seltener als angeborene Herzfehler für eine Herzinsuffizienz verantwortlich sind (23). Nach dem ersten Lebensjahr stellen funktionelle Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien häufigere Ursachen einer Herzinsuffizienz dar als vor Vollendung des ersten Lebensjahrs (22).

Neben den soeben genannten häufigeren kardialen Ursachen für eine Herzinsuffizienz bei Kindern können auch nicht-kardiale Ursachen zugrunde liegen. Hierzu zählen unter anderem eine Anämie, Sepsis, Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, Chemotherapie, Schilddrüsenüberfunktion, Niereninsuffizienz, Muskeldystrophie, pulmonale Hypertonie und das Kawasaki-Syndrom (25, 26).

Der klinische Verlauf der Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter sowie der Behandlungserfolg hängen von der jeweiligen Ätiologie ab (23). Im Gegensatz zum Erwachsenenalter, in welchem die Herzinsuffizienz ein Endstadium ohne Chance auf vollständige Heilung darstellt, kann eine korrigierende Operation bei einer angeborenen Herzerkrankung einen großen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz haben (23). Bei einem Großteil der Kinder mit Herzinsuffizienz und angeborenem Herzfehler kann die Ursache beseitigt werden und sie sind nur vorübergehend auf eine medikamentöse Therapie angewiesen (8). Jedoch kann sich auch nach einer Herzoperation eine Herzinsuffizienz entwickeln (27). Bei Patienten mit funktionellen Herzkrankheiten wie Kardiomyopathien stellt die Herzinsuffizienz eine progressive Erkrankung dar und muss langfristig behandelt werden (8, 23).

Symptomatik und Diagnose

Da die pädiatrische Herzinsuffizienz eine seltene Erkrankung ist, haben die meisten Ärzte in der Primärversorgung wenig praktische Erfahrung mit dem klinischen Bild und der Behandlung (28). Hinzu kommt, dass das klinische Bild der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern je nach Alter stark variiert und sich vom klinischen Bild bei Erwachsenen unterscheidet (28). Häufig wird eine beginnende Herzinsuffizienz übersehen und stattdessen werden Diagnosen für gastrointestinale Infektionen oder Atemwegserkrankungen gestellt, was zu einer verzögerten adäquaten Behandlung, oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, führt (22). Eine frühzeitige Diagnose und eine effektive Behandlung stellen daher bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Herausforderung dar (28).

In Tabelle 3-3 sind die Leitsymptome der Herzinsuffizienz für Säuglinge bzw. Kleinkinder und ältere Kinder und Jugendliche dargestellt (8).

Tabelle 3-3: Leitsymptome der pädiatrischen Herzinsuffizienz (gemäß (8))

	Häufig	Weniger häufig
Säuglinge und Kleinkinder	Tachypnoe Tachykardie Trinkschwierigkeiten Schwitzen Blässe Gedeihstörung	Zyanose Palpitationen Synkope Ödeme
Ältere Kinder und Jugendliche	Müdigkeit/Belastungsintoleranz Dyspnoe/Orthopnoe Bauchschmerzen/Übelkeit/Erbrechen	Palpitationen Brustschmerzen Beinödeme

Zusätzlich können die folgenden charakteristischen klinischen Befunde bei einer pädiatrischen Herzinsuffizienz vorliegen: Tachykardie, Tachydyspnoe, Hepatomegalie, (Lid)Ödeme, Herzgeräusch, 3. Herzton (Galopprrhythmus), Gedeihstörung, Kardiomegalie, Verlagerung des Herzspitzenstoßes nach lateral oder hebender rechter/linker Ventrikel (8).

Ein Kind, das die oben erwähnten, typischen Symptome einer pädiatrischen Herzinsuffizienz aufweist, sollte schnellstmöglich differenzialdiagnostisch untersucht werden, um die ursächliche Erkrankung feststellen zu können (28). Ein weiteres Ziel der Diagnose ist die Risiko- und Schweregradeinschätzung sowie die Auswahl der passenden Therapie (8). Zur Diagnostik können dabei verschiedene Methoden wie die Aufnahme der Krankheitsgeschichte oder familiären Vorbelastung, körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren kombiniert werden (29).

Die transthorakale Echokardiographie ist das primäre bildgebende Verfahren, um festzustellen, ob ein struktureller Herzfehler vorliegt. Sie ist ein kostengünstiges und breit verfügbares Verfahren, durch welches Informationen über die kardiale Morphologie und Struktur, das Kammerolumen, den Kammerdurchmesser, die Wanddicke, die systolische/diastolische Ventrikel-funktion und den pulmonalen Druck gewonnen werden können (30). So kann der Schweregrad der Pumpfunktionseinschränkung eingeschätzt werden. Außerdem dienen regelmäßige Messungen der Verlaufskontrolle und der Überprüfung des Therapieeffektes (8).

Laboruntersuchungen können helfen, eine differenzierte Diagnose zu stellen und mögliche Begleiterkrankungen zu erkennen (8). Wesentliche Parameter sind hierbei Serumelektrolyte, Glukose, Kreatinin, Leberenzyme, das C-reaktive Protein und ein großes Blutbild (8). Natriuretische Peptide wie das BNP oder dessen Vorläuferprotein gelten als etablierte Biomarker für die Herzinsuffizienz (22). Bei der pädiatrischen Herzinsuffizienz dienen sie jedoch hauptsächlich der Therapiesteuerung und Verlaufskontrolle, da der diagnostische Nutzen nur für Erwachsene nachgewiesen ist (8).

Zu den basisdiagnostischen Methoden zählen außerdem das (Langzeit-)Elektrokardiogramm (EKG) zur Beurteilung von beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Leitungsstörungen, Myokardischämien, Bradykardien oder Tachykardien und zur Verlaufs- und Therapiekontrolle (8). Weitere diagnostische Verfahren umfassen unter anderem die Magnetresonananz-/Computertomographie (MRT/CT), eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, Belastungstests, den Sechs-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie (8).

Einteilung in Krankheitsstadien

Die NYHA-Klassifikation basierend auf den Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) stellt das klinisch am häufigsten verwendete Instrument zur Einteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz dar. Sie umfasst primär Symptome wie Luftnot, Erschöpfung und Herzrhythmusstörungen und gibt damit Auskunft über die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Tabelle 3-4). Die NYHA-Stadien reichen von einer asymptomatischen (Stadium I) bis zu einer schweren Herzinsuffizienz (Stadium IV) (2).

Die NVL zur Behandlung erwachsener Patienten spricht eine starke Empfehlung für die NYHA-Klassifikation aus, um das klinische Stadium der chronischen Herzinsuffizienz zu bestimmen: „Bei Patienten mit nachgewiesener chronischer Herzinsuffizienz soll der aktuelle funktionelle Status mit Hilfe der NYHA-Klassifikation bestimmt und dokumentiert werden.“ (2). Neben der Bestimmung des klinischen Stadiums spielt die NYHA-Klassifikation eine wichtige Rolle bei der Therapiesteuerung. Die Therapieempfehlungen der einschlägigen Leitlinien, z. B. der NVL, sind an die NYHA-Stadien gebunden (2).

Tabelle 3-4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (aus (2))

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

Für ältere Jugendliche kann die Schweregradeinteilung anhand der NYHA-Klassifikation wie bei Erwachsenen erfolgen. Zur Beurteilung des Schweregrads der Symptome bei Kindern und Säuglingen im Alter von 0 – 14 Jahren hat sich die NYHA-Klassifizierung als unzureichend erwiesen, weswegen verschiedene Modifikationen entwickelt wurden (8).

Heute gebräuchlich ist der modifizierte Ross-Score von Lärer et al. (31), der ursprünglich von Ross entwickelt wurde (32). Hiermit wird der Schweregrad der Herzinsuffizienz von Kindern in vier verschiedenen Altersgruppen bezüglich verschiedener Symptome bzw. Befunde beurteilt. Für jede Symptom-/Befund-Kategorie wird ein klinischer Punkte-Score von 0 – 2 vergeben. Die jeweiligen klinischen Punkte-Scores werden aufaddiert. Somit ergibt sich ein Gesamt-Score, durch welchen der Schweregrad beschrieben wird. Ein Gesamt-Score von 3 – 6 bedeutet eine leichte, ein Gesamt-Score von 7 – 9 eine mäßige und ein Gesamt-Score von 10 – 12 eine schwere Herzinsuffizienz (Abbildung 3-1).

	Klinischer Punkte-Score		
	0	1	2
Anamnese			
1. Schwitzen	nur Kopf	Kopf und Rumpf während Belastung	Kopf und Rumpf in Ruhe
2. Tachypnoe	nie/selten	gelegentlich	häufig
Körperliche Untersuchung			
3. Atmung	normal	Einziehungen	Dyspnoe
4. Atemfrequenz pro Minute			
0-1 Jahr	<50	50-60	>60
2-6 Jahre	<35	35-45	>45
7-10 Jahre	<25	25-35	>35
11-14 Jahre	<18	18-28	>28
5. Herzfrequenz pro Minute			
0-1 Jahr	<150	150-170	>170
2-6 Jahre	<105	105-115	>115
7-10 Jahre	<90	90-100	>100
11-14 Jahre	<80	80-90	>90
6. Hepatomegalie (cm unter dem Rippenbogen)	<2	2-3	>3

Einteilung des Schweregrades:

- 3-6 Punkte leichte Herzinsuffizienz
- 7-9 Punkte mäßige Herzinsuffizienz
- 10-12 Punkte schwere Herzinsuffizienz

Abbildung 3-1: Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern nach Lärer et al. (modifizierter Ross-Score) (aus (8))

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlungsmöglichkeiten gemäß Leitlinienempfehlungen

Aufgrund der zwischen Erwachsenen und Kindern unterschiedlichen zugrundeliegenden Ursachen der Herzinsuffizienz ist auch eine für Kinder angepasste Therapie notwendig (30). Im Gegensatz zur Herzinsuffizienz bei Erwachsenen gibt es jedoch bei der pädiatrischen Herzinsuffizienz aktuell nur wenig Evidenz aus klinischer Forschung. Folglich basiert die Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern hauptsächlich auf Ergebnissen aus Studien an erwachsenen Patienten (28).

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten gemäß Leitlinienempfehlungen

In Deutschland orientiert sich die Behandlung pädiatrischer Patienten an der verfügbaren nationalen S2k-Leitlinie (8), welche sich auf die Diagnostik und Therapie bei Kindern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfraction konzentriert. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie beruhen neben den Fachinformationen auf Erfahrungswerten und dem Expertenkonsensus der Leitlinienkommission für Off-Label-Use, welcher im Bereich der Pädiatrie üblich ist (8). In der nationalen Leitlinie wird folgendes medikamentöses Behandlungsschema empfohlen, welches sich an die Therapie Erwachsener anlehnt (Abbildung 3-2).

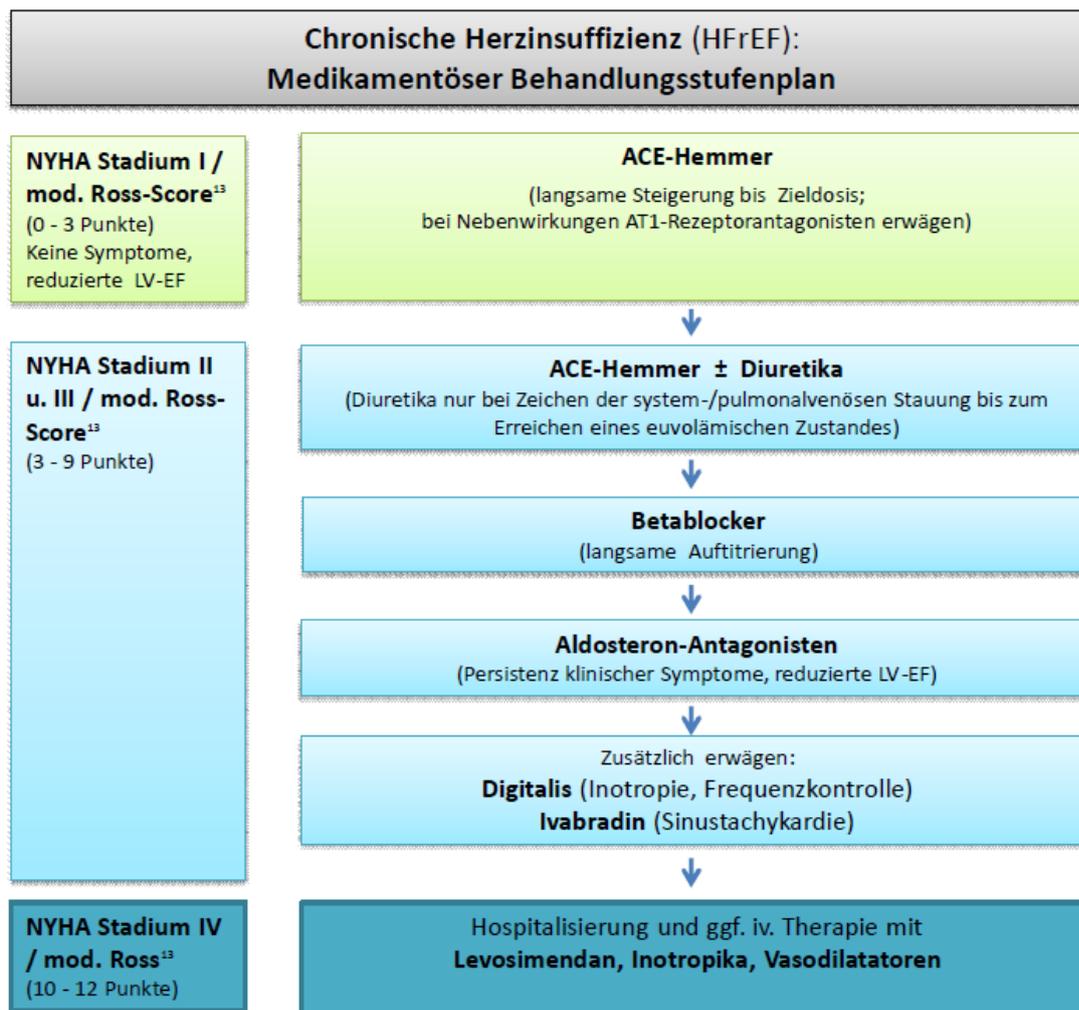


Abbildung 3-2: Flussschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (aus (8))

Laut dem Flussschema zur Therapie der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz gilt die Monotherapie mit ACE-Hemmern als First-Line-Therapie vor allem bei leichteren Formen der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I, modifizierter Ross-Score 0 – 3 Punkte). Diuretika können zusätzlich zu ACE-Hemmern bei einer system- oder pulmonalvenösen Stauung gegeben werden. Alle weiteren Therapieoptionen für höhere Schweregrade werden zusätzlich zu ACE-Hemmern gegeben. Bei einem NYHA-Stadium von II – III oder modifiziertem Ross-Score von 3 – 9 werden Betablocker sowie Aldosteron-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich können das herzwirksame Glykosid Digoxin oder der I_f-Kanalblocker Ivabradin in Erwägung gezogen werden. Nur bei einer Hospitalisierung aufgrund einer schweren Herzinsuffizienz kommen intravenöse Therapien mit Levosimendan, Inotropika oder Vasodilatoren in Frage (8).

Im Folgenden werden die in den Leitlinien empfohlenen Therapieansätze näher beschrieben.

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer beeinflussen primär das RAAS und sie wirken bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz ähnlich wie bei Erwachsenen (33). ACE-Hemmer senken die Angiotensin II-Konzentration im Plasma. Dies bewirkt wiederum eine Verringerung des Aortendrucks, des systemischen Gefäßwiderstands sowie des Drucks im linken und rechten Vorhof (33).

Evidenz aus klinischen Studien im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz liegt für Captopril und Enalapril (und in geringerem Umfang auch für Cilazapril) vor, wie ein Review-Artikel aus dem Jahr 2006 zeigt (33). Sowohl Captopril als auch Enalapril zeigten in den Studien gute Ergebnisse bei der Behandlung der Herzinsuffizienz von Kindern und Jugendlichen in Hinblick auf Symptomverbesserung und Verlängerung des Lebens (33). Die Leitlinie der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation empfiehlt die Behandlung mit ACE-Hemmern generell für pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (30, 34).

Gemäß dem Expertenkonsens der Leitlinienkommission (Off-Label-Use) werden die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril für die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz empfohlen (8). Ab einem Alter von einem Jahr sollen Enalapril oder Lisinopril als länger wirksame Substanz bevorzugt werden. Gemäß deutscher Leitlinie werden die ACE-Hemmer in gewichtsabhängiger Dosierung empfohlen (8).

AT₁-Rezeptorantagonisten

AT₁-Rezeptorantagonisten wirken wie ACE-Hemmer auch auf das RAAS. Sie verhindern die Bindung von Angiotensin II an den AT₁-Rezeptor und unterdrücken somit dessen vasokonstriktorische Wirkung (35). Eine Anwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten wird laut Leitlinien nur empfohlen, wenn ACE-Inhibitoren nicht vertragen werden. Diese Empfehlung basiert ausschließlich auf Evidenz aus der erwachsenen Herzinsuffizienz-Population (2, 8, 34). In der NVL zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen wird auf zwei Metaanalysen hingewiesen, in welchen keine Überlegenheit von AT₁-Rezeptorantagonisten gegenüber Placebo oder ACE-Hemmern gezeigt werden konnte (2, 36, 37).

Die AT₁-Rezeptorantagonisten Losartan, Valsartan und Candesartan sind zur Behandlung von Bluthochdruck bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen (38-40). Dies deutet laut Leitlinie darauf hin, dass diese Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher eingesetzt werden können (8). Gemäß dem Expertenkonsensus der Leitlinienkommission zur Off-Label Anwendung werden Losartan, Valsartan und Candesartan jedoch für die gesamte Altersspanne von 1 – 18 Jahren mit gewichtsabhängiger Dosierung empfohlen (8).

Diuretika

Diuretika wie Furosemid, Torasemid oder Hydrochlorothiazid blocken Ionen-Kanäle in der Niere, wodurch vermehrt Elektrolyte und osmotisch gebundenes Wasser ausgeschieden werden (41). Studiendaten aus großen randomisierten klinischen Studien in der pädiatrischen Popula-

tion fehlen auch bei den Diuretika, und die Leitlinien orientieren sich daher an den Empfehlungen für Erwachsene (8, 22, 28). Ihre Anwendung wird laut Leitlinien nur zur Akuttherapie von kardialen Ödemen bis zum Erreichen einer Euvolämie empfohlen (8, 34).

Betarezeptorenblocker

Eine Hemmung der Beta-Adrenozeptoren wirkt der übermäßigen sympathischen Stimulation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entgegen. Betarezeptorenblocker führen zu einer reduzierten Vor- und Nachlast am Herzen, einer verbesserten links- und rechtsventrikulären Funktion, einem verringerten kardialen Remodeling und einer Vorbeugung von Arrhythmien (42). Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien bei Erwachsenen mit HFrEF haben die positive Wirkung der Betarezeptorenblocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat auf die Verringerung von Symptomen, Krankenhausaufenthalten und Mortalität bestätigt (43-47). Daher wird in den Leitlinien für Erwachsene der Einsatz von diesen Betarezeptorenblockern zur Behandlung der HFrEF in den NYHA-Stadien II – IV empfohlen (1, 2).

In einem aktuellen Cochrane Review (48) zur Untersuchung des Effekts von Betarezeptorenblockern bei Kindern mit Herzinsuffizienz wurden sieben Studien mit insgesamt 420 Patienten identifiziert. In vier kleineren (20 – 30 Kinder) und zwei größeren Studien (80 Kinder) konnte eine Verbesserung der Herzinsuffizienz durch die Behandlung mit Betarezeptorenblockern festgestellt werden. In einer größeren Studie mit 161 Teilnehmern konnte wiederum kein Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden. Zudem wurden in den Studien keine signifikanten Effekte auf die Mortalität oder die Rate an Herztransplantationen nachgewiesen und die Ergebnisse konnten aufgrund der heterogenen Studiendesigns nicht gepoolt werden. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass nicht ausreichend Evidenz vorhanden sei, um von einer Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz mit Betarezeptorenblockern abzuraten oder um sie zu empfehlen. Die verfügbaren Daten deuteten jedoch darauf hin, dass Kinder von einer Behandlung mit Betarezeptorenblockern profitieren könnten (48).

Laut der deutschen Leitlinie zu Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz wird ein Off-Label Einsatz des spezifischen Beta-1-Rezeptorblocker Metoprololsuccinat für Früh-/Neugeborene, Säuglinge und Kinder im Alter von 1 – 18 Jahre mit gewichtsabhängiger Dosierung empfohlen (8). Bisoprolol und Carvedilol werden nur für Säuglinge und 1 – 18-Jährige empfohlen und Propranolol für Früh-/Neugeborene und 1 – 6-Jährige (8).

Aldosteronantagonisten

Die Aldosteronantagonisten Spironolacton und Epleneron bieten eine dritte Möglichkeit, neben ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten, das RAAS zu beeinflussen, indem sie die Bindung von Aldosteron an den Aldosteron-Rezeptor hemmen (49). Sie haben unter anderem diuretische Effekte und reduzieren das kardiale Remodeling sowie die linksventrikuläre Dysfunktion bei einer Herzinsuffizienz (49).

Der positive Effekt von Aldosteronantagonisten auf die Mortalität und Morbidität wurde für Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz bereits in mehreren randomisierten Studien be-

legt (50-54). In der NVL werden daher für Erwachsene mit HFrEF Aldosteronantagonisten zusätzlich empfohlen, wenn sie trotz Behandlung mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind (2).

Spironolacton wird aufgrund seiner kaliumsparenden Eigenschaften bei Kindern häufig als Diuretikum eingesetzt, es fehlen jedoch Daten aus großen randomisierten, kontrollierten Studien für diese Population, vor allem bei der Behandlung der Herzinsuffizienz (55, 56). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz empfiehlt Aldosteronantagonisten in Anlehnung an die Empfehlung der NVL bei einer Persistenz klinischer Symptome (8). Spironolacton wird für die gesamte pädiatrische Population in gewichtsabhängiger Dosierung empfohlen, Epleneron nur für 4 – 18-Jährige. Zusätzlich wird auf die geringe Erfahrung mit Epleneron bei pädiatrischen Patienten hingewiesen (8).

Digitalisglykoside

Das Digitalisglykosid Digoxin erhöht die Kontraktilität des Myokards durch eine Hemmung des Na^+/K^+ -Austausches (57). In der Therapie von Erwachsenen mit HFrEF gelten Digitalisglykoside wie Digoxin als Reservemittel, wenn Patienten in den NYHA-Stadien III – IV trotz optimaler Therapie symptomatisch bleiben (2). In klinischen Studien mit Erwachsenen wurde unter Digoxin zwar eine Verbesserung der Symptomatik und Hospitalisierungsrate berichtet, jedoch konnte kein Effekt auf das Überleben gezeigt werden (58). Laut der kanadischen Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz wurde Digoxin üblicherweise bei Kindern mit Ventrikelseptumdefekt angewendet (28). Abgesehen von wenigen klinischen Beobachtungen gibt es keine Evidenz aus klinischen Studien, die auf eine Verbesserung der Symptomatik bei Kindern mit Herzinsuffizienz hindeutet (23, 55). Laut der deutschen Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz kann Digoxin für Patienten mit strukturell normalem Herz und symptomatischer Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden (8).

Ivabradin

Ivabradin hemmt den I_f -Strom, welcher als Schrittmacher des Herzens gilt, und übt dadurch seine herzfrequenzsenkende Wirkung aus (59). Basierend auf Ergebnissen großer randomisierter Studien wird Ivabradin laut der NVL zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen empfohlen, wenn eine Therapie mit Betablockern nicht in Frage kommt. Voraussetzungen sind jedoch eine Ruhe-Herzfrequenz von $\geq 75/\text{min}$ und ein stabiler Sinusrhythmus. Außerdem soll es in Begleitung mit ACE-Hemmern sowie Aldosteronantagonisten gegeben werden (2, 60). In einer Phase II/III-Dosisfindungsstudie mit 116 pädiatrischen Patienten (Alter: 6 Monate – 18 Jahre) mit dilatativer Kardiomyopathie und chronischer Herzinsuffizienz wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin gegenüber Placebo untersucht. Ivabradin zeigte signifikante Vorteile gegenüber Placebo bei der Reduktion der Herzrate sowie bei der Erhöhung der LVEF (61). Es besteht jedoch keine Zulassung in der Europäischen Union (EU) für die Anwendung von Ivabradin bei Kindern mit Herzinsuffizienz (59) und die Erfahrungen in der Praxis sind limitiert (56). Laut der deutschen Leitlinie kann Ivabradin zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz für Kinder im Alter von 6 – 18 Jahren mit Sinustachykardie in Erwägung gezogen werden (8).

Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten gemäß Leitlinienempfehlungen

Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten gemäß deutscher Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Zu ihnen gehören die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), das Einsetzen eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD-Therapie) sowie mechanische Kreislaufersatzverfahren und die Herztransplantation (8).

Diese Verfahren kommen nur für spezielle Patientengruppen in Frage wie beispielsweise Patienten mit Arrhythmien oder einer akuten bzw. nicht behandelbaren Herzinsuffizienz im Endstadium (8, 62, 63). Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen, dem komplizierten klinischen Verlauf und der damit verbundenen Morbidität und Mortalität ist eine Herztransplantation als letzter Ausweg zu betrachten (62).

Tabelle 3-5: Nicht medikamentöse Therapien zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz

Nicht medikamentöse Therapie	Ziel	Methoden
CRT	Verbesserung der Ventrikel-funktion bei dyssynchronen Kardiomyopathien (8)	„Resynchronisation“ durch simultane Stimulation beider Ventrikel mit biventrikulärem Schrittmacher (2)
ICD-Therapie	Prävention des plötzlichen Herztodes bei ventrikulären Tachyarrhythmien (64)	Terminierung einer Tachykardie durch anti-tachykardes Pacing oder Abgabe eines elektrischen Schocks (2)
Mechanische Kreislaufersatzverfahren	Bei Kindern mit akuter Herzinsuffizienz, die nicht auf eine maximale medikamentöse Therapie ansprechen: Überbrückung bis zur myokardialen Erholung oder zur Herztransplantation (63)	Kurzzeitsysteme: <ul style="list-style-type: none"> • VA-ECMO: Ersetzung der Herz- und Lungenfunktion • perkutan implantierbare Systeme (z. B. Impella™): Entlastung des linken Herzens Langzeitsysteme: <ul style="list-style-type: none"> • Ventrikuläre Assist Devices (VAD) zum Ersatz der Pumpfunktion des Herzens (63)
Herztransplantation	Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität einer Herzinsuffizienz im Endstadium (30)	Operative Verpflanzung eines Spenderherzens zu einem Empfänger: Implantation entweder anstelle (orthotop) oder zusätzlich (heterotop) zum erkrankten Herzen (62)
CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VA-ECMO: Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung		

Therapeutischer Bedarf

Fortschritte in der Diagnostik und der operativen Behandlung von angeborenen Herzfehlern haben laut dem nationalen schwedischen Gesundheitsregister seit dem Jahr 1980 zu einer erheblichen Verbesserung der Überlebensrate von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern geführt (65). Während das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

aus den Geburtsjahrgängen der 1980er Jahre noch ca. 30-mal so hoch war wie das Mortalitätsrisiko der Allgemeinbevölkerung, so ist es seit den 2010er Jahren nur noch ca. 11-mal so hoch. Dies hat dazu geführt, dass derzeit über 97 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter erreichen (65). Diese gestiegene Überlebensrate bedeutet jedoch auch, dass mehr Patienten ein Risiko aufweisen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, da häufig residuale kardiale Anomalien bestehen bleiben (66). Laut einer retrospektiven Kohortenstudie ist das Mortalitätsrisiko aufgrund einer Herzinsuffizienz fünf Jahre nach einer Operation je nach Schwere des angeborenen Defekts am Herzen immer noch 13- bis über 400-mal so hoch im Vergleich zum Mortalitätsrisiko der Allgemeinbevölkerung (67). Trotz der Fortschritte in der Behandlung von angeborenen Herzfehlern besteht demnach immer noch ein hoher Bedarf für eine bessere Therapie einer Herzinsuffizienz, welche sich auch nach einer korrigierenden Herzoperation entwickeln kann (27).

Auch bei einer Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathien besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. In einer Studie des Pediatric Heart Networks mit Kindern, die an einer leichten dilatativen Kardiomyopathie erkrankt waren, wurde bei 22 % der Patienten innerhalb von 1,5 Jahren ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt (68). Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde dabei definiert durch eine Hospitalisierung, eine intravenöse Gabe von Inotropika, einen Bedarf für eine Herztransplantation, eine mechanische Kreislaufunterstützung oder den Tod (68). Einer großen prospektiven Kohortenstudie zufolge beträgt der Anteil an Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie, die fünf Jahre ohne Herztransplantation überleben, nur 54 % (69). Zudem wurde bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie eine vorliegende Herzinsuffizienz als einer der größten Risikofaktoren für eine Herztransplantation oder den Tod identifiziert (70).

Der natürliche Verlauf einer pädiatrischen Herzinsuffizienz kann sich von Kind zu Kind stark unterscheiden, je nachdem welche ursächlichen Erkrankungen vorliegen (67, 70). Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass sich die chronische Herzinsuffizienz durch eine erhebliche Morbidität und Mortalität der Betroffenen auszeichnet. Außerdem geht sie mit häufigen Hospitalisierungen und einem hohen Bedarf an medizinischer Versorgung sowie niedriger Lebensqualität einher (21, 71, 72).

Zusätzlich ist die Entwicklung therapeutischer Strategien aufgrund der heterogenen Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz herausfordernd, und es besteht die Schwierigkeit, ausreichend pädiatrische Patienten für große randomisierte klinische Studien zu rekrutieren (73). Dies hat zur Folge, dass bis heute keine Arzneimittel explizit zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der EU zugelassen sind. Wegen der fehlenden Evidenz basieren nationale und internationale Leitlinien-Empfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz überwiegend auf der Extrapolation von Ergebnissen aus Studien mit Erwachsenen (8, 28, 34). Außerdem befinden sich die angewendeten Dosierungen im Off-Label-Bereich, was die Arzneimittelsicherheit einschränkt (8, 74).

In Anbetracht der hohen Krankheitslast der pädiatrischen Herzinsuffizienz sowie der fehlenden zugelassenen Arzneimittel besteht somit ein hoher Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit speziell für Kinder und Jugendliche in klinischen Studien nachgewiesen ist.

Bedarfsdeckung durch Sacubitril/Valsartan

Die Behandlung einer pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz zielt auf die Beseitigung der ursächlichen Erkrankungen ab. Ist eine Heilung, beispielsweise durch eine Herzoperation, nicht möglich, soll durch die Therapie der Herzinsuffizienz eine Symptomkontrolle erreicht und ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden (30). Im Vordergrund stehen bei pädiatrischen Patienten ein normales Wachstum sowie eine normale Entwicklung, wenn möglich bis ins Erwachsenenalter. Selbst wenn eine vollständige Genesung nicht möglich ist, kann eine medikamentöse Therapie die Druckbelastungen am Herz verringern. Dies führt zu einem erhöhten Herzschlagvolumen sowie einem geringeren Sauerstoffverbrauch und in der Folge zu einer Verringerung der Symptome. Außerdem kann eine medikamentöse Therapie das Fortschreiten der myokardialen Fibrose, Apoptose und Dysfunktion verlangsamen (56).

Sacubitril/Valsartan ist das erste Arzneimittel, welches einen Neprilysin (NEP)-Inhibitor und einen AT₁-Rezeptorantagonist kombiniert. Die Wirkmechanismen der beiden Komponenten wirken synergistisch sowohl auf das RAAS als auch auf das NP-System (75). Sacubitril/Valsartan kann dadurch zu einer Entlastung des geschwächten Herzens und einer Verringerung pathologischer Umbauvorgänge am Herzen führen (76, 77) (siehe Modul 2). Für Erwachsene mit einer HFrEF ist Sacubitril/Valsartan bereits seit dem Jahr 2015 zugelassen (10). In der Zulassungsstudie (PARADIGM-HF) für die erwachsene Population wurde Sacubitril/Valsartan mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen und es zeigte sich eine Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan bei der Verringerung des Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisikos sowie bei der Verbesserung der Symptome und körperlichen Einschränkungen (78).

Nun folgte basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie (PANORAMA-HF) eine Indikationserweiterung von Sacubitril/Valsartan für Kinder und Jugendliche ab dem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. In der PANORAMA-HF-Studie, der bislang größten HI-Studie bei Kindern und Jugendlichen, konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan in einer kindgerechten gewichtsabhängigen Dosierung gezeigt werden. Mit Sacubitril/Valsartan steht somit eine neue Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion zur Verfügung. Sacubitril/Valsartan ist zudem das erste Arzneimittel, dessen Anwendung bei Kindern mit einer chronischen Herzinsuffizienz nicht Off-Label erfolgen muss. Diese Behandlungsoption bietet daher eine sichere und wirksame Therapie mit einer Evidenzgrundlage speziell für die pädiatrische Population.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet, auf welches sich dieses Dossier bezieht, lautet: „Sacubitril/Valsartan (Entresto®) wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet.“ (10).

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben, da für die pädiatrische Population mit Herzinsuffizienz zu diesen Themen nur wenig publiziert ist. Die wenigen Publikationen beziehen sich zudem überwiegend auf selektierte Patientenpopulationen und sind somit potenziell verzerrt. Die identifizierten Literaturquellen werden ergänzend zur GKV-Routinedatenanalyse dargestellt.

Zusätzlich zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Abschnitt 3.2.3 wurde die GKV-Routinedatenanalyse für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 herangezogen. Dies war notwendig, da in der Literatur keine Angaben speziell zur Zielpopulation von Sacubitril/Valsartan zu finden sind. Die Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz muss für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wie folgt weiter eingeschränkt werden:

- Altersgruppe: Kinder und Jugendliche ab einem Jahr
- Art der Herzinsuffizienz: symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (79). Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (80). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in diesem Modul nachvollziehbar dargestellt. Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 B Zahlenangaben auf maximal drei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte auf Grundlage der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Diese enthält längsschnittliche Abrechnungs- und Sozialdaten von mehr als 60 gesetzlichen Krankenkassen (vor allem Betriebs- und Innungskrankenkassen) und ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV. Für diese GKV-Routinedatenanalyse wurde eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Region für die deutsche Gesamtpopulation repräsentative Stichprobe pro Jahr verwendet, die ca. 4,8 Millionen Versicherte umfasst. Die Daten sind in Bezug auf die einzelnen Versicherten, die Leistungserbringer (z. B. Ärzte, Arztpraxen, Krankenhäuser, Apotheken) und die jeweilige Krankenkasse anonymisiert. Weitere Informationen zur InGef-Forschungsdatenbank können dem Analyseplan entnommen werden (79).

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse wurde verwendet, um die Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz jeweils für die Kalenderjahre 2016 – 2021 zu ermitteln. Für die Analyse der Prävalenz und Inzidenz wurden Versicherte eingeschlossen, die durchgängig oder bis zum Tod im jeweiligen Kalenderjahr versichert waren und im Analysejahr maximal 18 Jahre alt waren. Für die Analyse der Inzidenz mussten die Patienten zusätzlich im vorausgehenden Kalenderjahr durchgehend oder seit der Geburt versichert gewesen sein.

Die folgenden Kriterien mussten für die Identifikation eines prävalenten bzw. inzidenten Patienten zutreffen:

- Prävalenz: Patienten mit mindestens zwei gesicherten ambulanten Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Kalenderjahres gemäß ICD-10-Kodierung für eine Herzinsuffizienz oder mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose in Kombination mit mindestens einer gesicherten ambulanten Diagnose in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Kalenderjahres gemäß ICD-10-Kodierung für eine Herzinsuffizienz.
- Inzidenz: Patienten mit mindestens zwei gesicherten ambulanten Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Kalenderjahres gemäß ICD-10-Kodierung für eine Herzinsuffizienz oder mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose in Kombination mit mindestens einer gesicherten ambulanten Diagnose in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Kalenderjahres. Zusätzlich durfte keine derartig definierte Diagnose einer Herzinsuffizienz im vorausgehenden Jahr (oder seit der Geburt im vorausgehenden Kalenderjahr) vorliegen.

Eine Herzinsuffizienz wurde mit den folgenden ICD-10-Kodierungen aufgegriffen und differenziert ausgewertet:

- I50.- Herzinsuffizienz
 - I50.0- Rechtsherzinsuffizienz
 - I50.1- Linksherzinsuffizienz
 - I50.11 bis I50.14 NYHA-Stadium I – IV
 - I50.19 nicht näher bezeichnet
 - I50.9 Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
- P29.0 Herzinsuffizienz beim Neugeborenen

Falls mehrere ICD-10-Kodierungen bei einem Patienten vorlagen, wurde die letzte des Kalenderjahres verwendet. Wenn unterschiedliche stationäre und ambulante Diagnosen vorlagen, wurde die stationäre Kodierung verwendet. Spezifische Kodierungen wurden außerdem unspezifischen Kodierungen vorgezogen, auch wenn diese älter waren. Wenn sowohl eine I50.- Kodierung als auch eine P29.0 Kodierung vorlag, so wurde die I50.- Kodierung verwendet (79).

Für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz im jeweiligen Kalenderjahr (i) wurden folgende Formeln verwendet:

$$\text{Prävalenz}_i: \frac{\text{Anzahl der Patienten mit HI Diagnose}_i}{\text{Gesamtzahl eingeschlossener Patienten aus der InGef Datenbank}_i}$$

$$\text{Inzidenz}_i: \frac{\text{Anzahl der Patienten mit erstmaliger HI Diagnose}_i}{\text{Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten unter Risiko aus der InGef Datenbank}_i}$$

Zusätzlich wurde die Prävalenz und Inzidenz stratifiziert nach Alter, Geschlecht und NYHA-Klasse berechnet. Die Hochrechnung auf die Population der GKV erfolgte anhand der offiziellen Mitglieder-Statistik (KM6) (81) und die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung anhand der Daten des statistischen Bundesamtes (Destatis) (82).

Angaben zur Prävalenz

Ergebnisse zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus der Literatur

In der Literatur sind nur begrenzt Angaben zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland zu finden. Aufgrund dessen wurden zusätzlich Publikationen aus weiteren Ländern berücksichtigt. Eine Übersicht relevanter Publikationen mit Angabe der jeweils berichteten Prävalenzen zeigt Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Literatur

Quelle	Analysezeitraum	Methodik/Datenbasis	Bezugspopulation	Prävalenz der pädiatrischen HI [%] ^a
Sommers et al. 2005 (24)	1989	Retrospektive Datenanalyse von Patientenakten der Universitäts-Kinderklinik Essen	3.471 stationär behandelte Kinder	Punktprävalenz: 1,73
Masutani et al. 2013 (83)	2000 – 2009	Retrospektive Datenanalyse von Patientenakten der Saitama Universitätsklinik (Japan)	3.907 Kinder mit kardi-ovaskulären Erkrankungen (< 18 J.)	Periodenprävalenz über 10 Jahre: • SHF: 0,6 • HFpEF: 0,5
Rossano et al. 2012 (84)	2006	Retrospektive Datenanalyse der Kids' Inpatient Database (KID), USA	Bezogen auf die Bevölkerung der USA ^b (Kinder ≤ 18 J.)	Punktprävalenz der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz: 0,0179
Shaddy et al. 2018 (85)	Siehe folgende Zeile	Systematischer Review	Prävalenzangaben aus 2 spanischen Studien (siehe folgende Zeile)	Punktprävalenzen: 0,08 – 0,6
	<ul style="list-style-type: none"> • 2009 • 2012/2013 	<ul style="list-style-type: none"> • Rodríguez-Rieiro et al. 2010 (86): bevölkerungsbasierte Querschnittstudie • Jiménez-García et al. 2014 (87): bevölkerungsbasierte Querschnittstudie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rodríguez-Rieiro: 117.940 chronisch kranke Kinder (6 M. – 14 J.) • Jiménez-García: 981.855 Kinder (6 M. – 14 J.) 	Punktprävalenzen: <ul style="list-style-type: none"> • Rodríguez-Rieiro: 0,6 • Jiménez-García: 0,08
HI: Herzinsuffizienz, M.: Monate, J.: Jahre, SHF: systolische Herzinsuffizienz (systolic heart failure), HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener links-ventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure with preserved ejection fraction), USA: Vereinigte Staaten von Amerika a: Inzidenzangaben aus der Literatur wurden in % umgerechnet. b: In der Quelle ist die Größe der Bezugspopulation nicht angegeben.				

Die Prävalenzangaben aus den identifizierten Quellen schwanken erheblich bis zu einem Faktor von 100 und liegen in einem Bereich von 0,0179 % - 1,73 %. Die Unterschiede sind vor allem auf die verschiedenen Bezugspopulationen zurückzuführen, welche in den jeweiligen Quellen zugrunde gelegt wurden. Im Folgenden wird auf die Unsicherheiten, die bei den in Tabelle 3-6 beschriebenen Quellen bestehen, genauer eingegangen.

Sommers et al. 2005

Die Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz von Sommers et al. (24) wurde in Bezug zu allen stationär behandelten Kindern in der Universitäts-Kinderklinik Essen angegeben. Dies bedeutet, dass eine hohe Verzerrung in Richtung kränkerer Kinder vorliegt und dadurch die Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz mit 1,73 % sehr hoch ausfällt. Zudem bezieht sich die Angabe zur Punktprävalenz von Sommers et al. auf das Jahr 1989 und ist somit über 30 Jahre alt und nicht mehr als aktuell zu werten. Fortschritte in der Diagnostik und operativen

Behandlung von angeborenen Herzfehlern haben in den letzten Jahrzehnten zu einer erheblichen Verbesserung der Überlebensrate von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern geführt (65). Diese Verbesserungen können einen Einfluss auf die Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz haben, was jedoch aufgrund des Alters der Quelle nicht berücksichtigt wird.

Masutani et al. 2013

In einer retrospektiven Analyse von Patientenakten der Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Saitama in Japan haben Masutani et al. (83) sowohl die Prävalenz einer HFpEF als auch die Prävalenz einer systolischen Herzinsuffizienz (SHF) über einen Zeitraum von zehn Jahren gemessen. Von 3.907 Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung im Zeitraum von 2000 – 2009 in der Klinik behandelt wurden, hatten 0,5 % eine HFpEF und 0,6 % eine SHF. Insgesamt liegt die Periodenprävalenz über zehn Jahre der pädiatrischen Herzinsuffizienz laut dieser Publikation somit bei über 1 %. Es ist zu berücksichtigen, dass sich diese Prävalenz, ähnlich wie bei Sommers et al. (24), auf eine selektierte pädiatrische Population bezieht, welche aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen in Behandlung war. Es ist davon auszugehen, dass die Herzinsuffizienz-Prävalenz in dieser Population deutlich höher ausfällt als in der allgemeinen pädiatrischen Population. Diese Prävalenz kann folglich nicht auf alle Kinder im Alter von unter 18 Jahren übertragen werden.

Rossano et al. 2012

Die von Rossano et al. (84) berichtete Prävalenz der Krankenhausaufnahmen aufgrund einer pädiatrischen Herzinsuffizienz im Jahr 2006 bezogen auf die allgemeine Population der Kinder in den USA beträgt 0,0179 % und ist die niedrigste Angabe aus Tabelle 3-6. Dies liegt daran, dass die Krankenhauseinweisungen auf Bevölkerungsebene ins Verhältnis gesetzt wurden. Ein Nachteil der Quelle ist, dass nur Krankenhauseinweisungen berücksichtigt wurden und keine ambulanten Diagnosen. Dies könnte zu einer Unterschätzung der wahren Prävalenz geführt haben. Zudem ist die Quelle zwar aktueller als die von Sommers et al. (24), aber mit 17 Jahren trotzdem nicht als aktuell anzusehen.

Shaddy et al. 2018

Shaddy et al. (85) führten einen systematischen Literaturreview zur Inzidenz und Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz durch und identifizierten hierbei fünf relevante Publikationen mit Angaben zur Prävalenz. Drei dieser fünf Publikationen beziehen sich auf monozentrische Studien aus Nigeria im Krankenhaus-Setting und zwei waren bevölkerungsbasierte Studien aus Spanien. Es ist davon auszugehen, dass eine Übertragbarkeit der drei nigerianischen Studien auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben ist. Die Studien werden daher in Tabelle 3-6 nicht berichtet. Die beiden spanischen Studien von Rodríguez-Rieiro et al. (86) und Jiménez-García et al. (87) sind in Tabelle 3-6 dargestellt. In beiden Studien wurde die Impfrate gegen das Influenzavirus sowie Einflussfaktoren darauf in der autonomen Region Madrid erhoben. Rodríguez-Rieiro et al. berücksichtigten in ihrer Analyse nur Personen mit mindestens einer chronischen Erkrankung, wohingegen Jiménez-García et al. die gesamte Population der autonomen Region Madrid einschlossen.

Neben der Impftrate wurden in beiden Studien die Häufigkeiten verschiedener chronischer Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen berichtet, darunter auch die Häufigkeit der Herzinsuffizienz. Hieraus ergibt sich bei Rodríguez-Rieiro et al. (86) eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 0,6 % bei Kindern im Alter von 6 Monaten – 14 Jahren. Da nur Personen mit mindestens einer chronischen Erkrankung in die Auswertung von Rodríguez-Rieiro et al. eingingen, ist auch diese Prävalenz in Richtung kränkerer Personen verzerrt und nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. In der Analyse von Jiménez-García et al. (87) wurde eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 0,08 % bei Kindern im Alter von 6 Monaten – 14 Jahren festgestellt. Da hier alle Personen in der autonomen Region Madrid berücksichtigt wurden, ist diese Prävalenz als realistischer einzuschätzen.

Schlussfolgerung zu den Literaturangaben zur pädiatrischen Herzinsuffizienz

Insgesamt lässt sich feststellen, dass derzeit keine geeigneten Literaturangaben zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz entsprechend des Anwendungsgebietes von Sacubitril/Valsartan in Deutschland verfügbar sind. Von den in Tabelle 3-6 angegebenen Quellen beziehen sich nur die Quellen von Jiménez-García et al. (87) und Rossano et al. (84) auf eine verallgemeinerbare Population von Kindern, wobei nur bei Rossano et al. alle Kinder ≤ 18 Jahre berücksichtigt wurden. Bei Jiménez-García et al. wurde eine eingeschränkte Altersgruppe von 6 Monaten – 14 Jahren betrachtet. Die große Spanne der Prävalenzangaben über alle Literaturquellen hinweg von 0,0179 % - 1,73 % lässt keine Schätzung oder Aussage über die wahre Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland zu. Berücksichtigt man nur die Quellen Jiménez-García et al. und Rossano et al., welche am ehesten eine realistischere Annäherung an die wahre Prävalenz darstellen, so zeigt sich, dass die Spanne deutlich kleiner wird und sich in den Bereich niedrigerer Prävalenzen verschiebt: 0,0179 % – 0,08 %.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei den Literaturangaben zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz werden im Folgenden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse berichtet, um eine validere Annäherung an die wahre Prävalenz in Deutschland zu erhalten.

Ergebnisse zur Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-7 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse für die Gesamt-Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz im Jahr 2021 jeweils für die InGef-Datenbank, die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt. Bei der Berechnung der der Gesamt-Prävalenz sind die folgenden Diagnose-Codes eingegangen: I50.- (HI unbekannter Ursache), I50.1- (Linksherzinsuffizienz), I50.0- (Rechtsherzinsuffizienz), I50.9 (nicht näher bezeichnete HI), P29.0 (HI beim Neugeborenen).

Tabelle 3-7: Prävalenz der pädiatrischen HI in der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2021

Bezugspopulation	N	Absolute HI-Prävalenz	Relative HI-Prävalenz [pro 100.000 Personen]
Versicherte in der InGef-Datenbank < 18 Jahre	660.692	128	19,37 ($\hat{=}$ ca. 0,019 %)
Versicherte der GKV < 18 Jahre	11.901.237	2.309	19,40 ($\hat{=}$ ca. 0,019 %)
Deutsche Gesamtbevölkerung <18 Jahre	14.049.135	2.624	18,68 ($\hat{=}$ ca. 0,019 %)

N: Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation, HI: Herzinsuffizienz, InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: (80)

Im Jahr 2021 wurden in der InGef-Datenbank 128 (19,37 pro 100.000) Versicherte im Alter von bis zu 18 Jahren als prävalente HI-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf Personen im Alter von unter 18 Jahren der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 2.309 (19,40 pro 100.000) bzw. 2.624 (18,68 pro 100.000) pädiatrische HI-Patienten. Die Hochrechnung der Prävalenz aus der InGef-Datenbank auf die Prävalenz in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Vergleicht man diese Prävalenzwerte mit den zuvor berichteten Literaturangaben zur Prävalenz der pädiatrischen HI (plausible Spanne: 0,0179 % – 0,08 %) so ist festzustellen, dass die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit einer Prävalenz von ca. 0,019 % innerhalb der Spanne am unteren Ende liegen. Im Vergleich zu den Literaturangaben, welche älter als zehn Jahre sind, liefert die GKV-Routinedatenanalyse aktuelle Zahlen mit verifizierten Diagnose-Codes. Fortschritte in der Diagnostik und operativen Behandlung von angeborenen Herzfehlern könnten beispielsweise dazu geführt haben, dass weniger pädiatrische Patienten an einer HI leiden. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb die identifizierte Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse am unteren Ende der Prävalenz-Spanne aus den Literaturdaten liegt. Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse im Vergleich zu den Literaturangaben in einer plausiblen Größenordnung liegen.

Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz aus der Literatur

In den Literaturquellen zur Prävalenz war die Häufigkeit einer pädiatrischen Herzinsuffizienz bezüglich des Geschlechts vergleichbar (24, 83-85).

Bei der Altersverteilung der pädiatrischen Herzinsuffizienz hingegen sind starke Unterschiede erkennbar. In der Studie von Sommers et al. (24) waren 70,6 % der herzinsuffizienten Kinder im ersten Lebensjahr herzinsuffizient und 52,7 % davon im ersten Lebensmonat. Dies ist dadurch bedingt, dass die Herzinsuffizienz bei Kindern häufig auf angeborenen Herzfehlern beruht. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz ab, was verschie-

dene Gründe haben kann, wie z. B. die operative Behebung/Therapie des angeborenen Herzfehlers. Laut Sommers et al. (24) dauerte die Herzinsuffizienz bei 73 % der Kinder höchstens ein Jahr. Bei 78 % der Kinder mit angeborenem Herzfehler bestand ein Zusammenhang zwischen einem operativen Eingriff und dem Ende der Herzinsuffizienz (24). Auf der anderen Seite starben laut Sommers et al. 11,4 % der herzinsuffizienten Kinder im zehnjährigen Analysezeitraum (24). Dass die Häufigkeit der pädiatrischen Herzinsuffizienz mit dem Alter der Kinder abnimmt, zeigt sich auch in der altersspezifischen Analyse von Rossano et al. (84) zu den Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz. Über die Hälfte der Kinder, die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden mussten, waren unter einem Jahr alt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Altersverteilung der Krankenhausaufnahmen im Jahr 2006 aufgrund einer Herzinsuffizienz laut Rossano et al. (84)

Alter [Jahre]	Anteil [%]
< 1	63,9 (61,8 – 65,9)
1 – 12	21,7 (20,0 – 23,5)
13 – 18	14,4 (13,0 – 15,9)

Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-9 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse für die Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz im Jahr 2021 stratifiziert nach Alter und Geschlecht dargestellt. Da durch die kleinen Fallzahlen Teilpopulationen aufgrund der datenschutzrechtlichen Vorgaben vom InGef zensiert wurden, werden die Ergebnisse für die Herzinsuffizienz insgesamt dargestellt (I50.- (HI unbekannter Ursache), I50.1- (Linksherzinsuffizienz), I50.0- (Rechtsherzinsuffizienz), I50.9 (nicht näher bezeichnete HI), P29.0 (HI beim Neugeborenen).

Tabelle 3-9: Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der InGef-Datenbank im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppen [Jahre]	Weibliche Patienten mit HI		Männliche Patienten mit HI		Gesamt	
	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a
Gesamt	63	19,59	65	19,17	128	19,37
< 1	11	41,48	13	46,73	24	44,17
1 – 6	23	21,35	20	17,60	43	19,42
7 – 12	13	12,92	17	15,99	30	14,50
13 – 18	16	18,44	15	16,43	31	17,41

HI: Herzinsuffizienz
a: Die relativen Prävalenzen dieser Spalte beziehen sich auf die jeweilige Altersgruppe pro Zeile und nicht auf die gesamte Stichprobe der InGEF-Datenbank.
Quelle: (80)

Die Ergebnisse in der Tabelle zeigen, dass es bei der Prävalenz keinen relevanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten gibt. Bei der Betrachtung nach Alter fällt auf, dass bei Neugeborenen und Kindern bis zum Alter von einem Jahr die Prävalenz höher ist als bei den anderen Altersgruppen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Herzinsuffizienz bei Kindern zu einem Teil auf angeborenen Herzfehlern beruht, die im Rahmen von chirurgischen Interventionen behoben oder gemildert werden können.

Angaben zur Inzidenz

Ergebnisse zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus der Literatur

In der Literatur sind nur begrenzt Angaben zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland zu finden. Aufgrund dessen wurden zusätzlich Publikationen aus weiteren Ländern berücksichtigt. Eine Übersicht relevanter Publikationen mit Angabe der jeweils berichteten Inzidenzen zeigt Tabelle 3-10.

Tabelle 3-10: Angaben zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Literatur

Quelle	Analysezeitraum	Methodik/Datenbasis	Bezugspopulation	Inzidenz der pädiatrischen HI [%] ^a
Sommers et al. 2005 (24)	1989 – 1998	Retrospektive Datenanalyse von Patientenakten der Universitäts-Kinderklinik Essen	25.227 stationär behandelte Kinder	1,82 (jährliche kumulative Inzidenz)
Shaddy et al. 2018 (85)	Siehe folgende Zeile	Systematischer Review	Inzidenzangaben aus 5 Studien (siehe folgende Zeile)	0,00087 – 0,0074 (jährliche kumulative Inzidenz)
	• Andrews: 2003	• Andrews 2008 (88): Prospektive multi-zentrische Studie (UK, Irland)	• Andrews: bezogen auf die Gesamtpopulation der Kinder (< 16 J.) in den betreffenden Regionen (insgesamt ca. 12 Mio.)	• Andrews: 0,00087 ^c (jährliche kumulative Inzidenz)
	• Neumann: 2000 – 2006	• Neumann 2009 (89): retrospektive Datenanalyse basierend auf Krankenhausdiagnosen (Deutschland)	• Neumann: bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ^a (Kinder < 15 J.)	• Neumann: 0,002 – 0,003 (jährliche kumulative Inzidenz)
	• Schmidt: 1995 und 2009	• Schmidt 2013 (90): retrospektive Datenanalyse basierend auf Krankenhausdiagnosen (Deutschland)	• Schmidt: 13,2 Mio. (1995) bzw. 11,0 Mio. (2009) Kinder < 15 J.	• Schmidt: 0,002 (jährliche kumulative Inzidenz)
	• Tseng: 2005	• Tseng 2010 (91): retrospektive Datenanalyse basierend auf Krankenhausdiagnosen (Taiwan)	• Tseng: 99.485 Kinder der Gesamtbevölkerung Taiwans (Kinder < 15 J.)	• Tseng: 0,0074 (jährliche kumulative Inzidenz)
• Massin: 1996 – 2006	• Massin 2008 (92): prospektive Studie an einer Universitätsklinik (Belgien)	• Massin: 1.196 Kinder (0 – 16 J.) mit angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen	• Massin: 10,4 (kumulative Inzidenz über 10 Jahre)	

Quelle	Analysezeitraum	Methodik/Datenbasis	Bezugspopulation	Inzidenz der pädiatrischen HI [%] ^a
Bichali et al. 2021 (93)	2007 – 2016	Retrospektive Datenanalyse aus einer monozentrische Beobachtungsstudie: DI-ACARD (Frankreich)	Bezogen auf die Bevölkerung der Loire-Atlantik Region ^b (Kinder < 16 J.)	0,00192 ^d inkl. 0,00091 aufgrund Kardiomyopathien/Myokarditis (kumulative Inzidenz über 10 Jahre)
HI: Herzinsuffizienz, J.: Jahre, UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom) a. Inzidenzangaben aus der Literatur wurden in % umgerechnet. b: In der Quelle ist die Größe der Bezugspopulation nicht angegeben. c: Inzidenz der Herzinsuffizienz aufgrund einer Herzmuskelentzündung d: Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Patienten ohne bekannte Herzerkrankung				

Die Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz liegt laut Literaturangaben in einem Bereich von 0,00087 % – 10,4 %. Aufgrund unterschiedlicher Bezugspopulationen sind die Quellen jedoch nicht miteinander vergleichbar. Im Folgenden wird auf die Unsicherheiten der Literaturangaben genauer eingegangen.

Unsicherheiten der Literaturangaben zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz

Bei Sommers et al. (24) und Massin et al. (92) wurden nur stationär behandelte oder Kinder mit Herzerkrankungen berücksichtigt, und somit ist mit einer Verzerrung und starken Überschätzung der Inzidenz zu rechnen. Dies zeigt sich auch in den hohen Inzidenzangaben dieser beiden Quellen von 1,82 % und 10,4 %. Außerdem wurde bei Massin et al. (92) wie auch bei Bichali et al. (93) eine kumulative Inzidenz über 10 Jahre berichtet. Diese Inzidenzen sind dadurch nicht mit den jährlichen kumulativen Inzidenzen vergleichbar, welche in den anderen Quellen berichtet wurden.

Andrews et al. (88) berichten nur die Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aufgrund einer Herzmuskelentzündung. Andere Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz wurden nicht berücksichtigt. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass die berichtete Inzidenz eine Unterschätzung darstellt. In der Quelle von Bichali et al. (93) ist ebenfalls von einer Unterschätzung der Inzidenz auszugehen, da nur Patienten ohne bekannte Herzerkrankung eingeschlossen wurden. Angeborene Herzfehler als häufigste Ursache einer pädiatrischen Herzinsuffizienz wurden dadurch z. B. nicht berücksichtigt.

Des Weiteren ist einschränkend zu berücksichtigen, dass bei den Quellen Kinder im Alter von unter 15 oder 16 Jahren eingeschlossen wurden und nicht die gesamte Population an pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren. Zudem sind die Inzidenzangaben 7 – 20 Jahre alt und damit nicht mehr als aktuell anzusehen. Wie schon bei der Beschreibung der Prävalenz angemerkt wurde, hat sich in den letzten Jahrzehnten die Überlebensrate von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern erheblich verbessert (65). Die daraus resultierenden Einflüsse auf die Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz können nur in aktuellen Quellen berücksichtigt werden.

Lässt man die Quellen Sommers et al., Massin et al., Andrews et al. und Bichali et al. wegen der Verzerrungen durch die selektierten Populationen unberücksichtigt, so ergibt sich eine deutlich kleinere Spanne der Inzidenzangaben von 0,002 % – 0,0074 %. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei den Literaturangaben zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz werden im Folgenden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse berichtet, um eine validere Annäherung an die wahre Inzidenz in Deutschland zu erhalten.

Ergebnisse zur Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-11 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse für die Gesamt-Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz im Jahr 2021 jeweils für die InGef-Datenbank, die GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt. Bei der Berechnung der Gesamt-Inzidenz sind die folgenden Diagnose-Codes eingegangen: I50.- (HI unbekannter Ursache), I50.1- (Linksherzinsuffizienz), I50.0- (Rechtsherzinsuffizienz), I50.9 (nicht näher bezeichnete HI), P29.0 (HI beim Neugeborenen).

Tabelle 3-11: Inzidenz der pädiatrischen HI in der GKV-Routinedatenanalyse im Jahr 2021

Bezugspopulation	N	Absolute HI-Inzidenz	Relative HI-Inzidenz [pro 100.000 Personen]
Versicherte in der InGef-Datenbank < 18 Jahre	660.575	50	7,57 (≙ ca. 0,008 %)
Versicherte der GKV < 18 Jahre	11.899.141	909	7,64 (≙ ca. 0,008 %)
Deutsche Gesamtbevölkerung < 18 Jahre	14.046.624	944	6,72 (≙ ca. 0,007 %)
HI: Herzinsuffizienz, InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (80)			

Im Jahr 2021 wurden in der InGef-Datenbank 50 (7,57 pro 100.000) Versicherte im Alter von bis zu 18 Jahren als inzidente HI-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung < 18 Jahre ergeben sich hieraus 909 (7,64 pro 100.000) bzw. 944 (6,72 pro 100.000) HI-Patienten im Alter von bis zu 18 Jahren. Die Hochrechnung der Inzidenz aus der InGef-Datenbank auf die Inzidenz in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Vergleicht man diese Inzidenzwerte mit den zuvor berichteten Literaturangaben zur Inzidenz der pädiatrischen HI (plausible Spanne: 0,002 % – 0,0074 %) so ist festzustellen, dass die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit einer Inzidenz von ca. 0,007 % – 0,008 % etwas höher bzw. am oberen Ende der Spanne liegen. Eine verbesserte Diagnostik könnte diese höhere Inzidenz laut GKV-Routinedatenanalyse im Vergleich zu den weniger aktuellen Literaturangaben erklären. Zudem wurden bei den Literaturdaten, aus welchen die plausible Spanne gebildet

wurde, lediglich Krankenhausdiagnosen berücksichtigt, wohingegen in der GKV-Routinedatenanalyse auch ambulante Diagnosen berücksichtigt wurden. Weiterhin ist zu bemerken, dass die Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse im Verhältnis zur Inzidenz nur ca. doppelt so hoch ausfällt. Das bedeutet, dass eine hohe Diagnoserate vorliegt, während ein geringerer Anteil der neu diagnostizierten Patienten dauerhaft prävalent bleibt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich die operativen Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren deutlich verbessert haben und somit viele der inzidenten Kinder mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines angeborenen Herzfehlers geheilt werden können. Ferner verlässt jedes Jahr ein Teil der Kohorte mit Eintritt der Volljährigkeit die Analysepopulation der Kinder und Jugendlichen während ein neuer Jahrgang von Neugeborenen hinzukommt.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse im Vergleich zu den Literaturangaben zwar etwas höher liegen, dies aber vermutlich auf die aktuellere und repräsentativere Datenlage zurückzuführen ist.

Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz aus der Literatur

Laut Sommers et al. trat eine Herzinsuffizienz gleich häufig bei beiden Geschlechtern auf (24). Auch bei der geschlechtsspezifischen Auswertung der Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz durch Tseng et al. (91) ist kein relevanter Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennbar (Tabelle 3-12). Bei der altersspezifischen Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz ist festzustellen, dass die Altersgruppe der 0 – 4-Jährigen überproportional häufiger betroffen ist als andere Altersgruppen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht in Taiwan im Jahr 2005 laut Tseng et al. (91)

Alter [Jahre]	Männlich			Weiblich			Gesamt		
	N	n	Inzidenz [%]	N	n	Inzidenz [%]	N	n	Inzidenz [%]
0 – 4	28.943	6	0,0207	26.319	6	0,0228	55.262	12	0,0217
5 – 9	34.281	0	0	31.355	0	0	65.636	0	0
10 – 14	36.256	0	0	33.199	2	0,0060	69.464	2	0,0029
15 – 19	34.870	4	0,0115	33.714	2	0,0059	68.584	6	0,0087
0 – 14	99.480	6	0,0060	90.873	8	0,0088	190.362	14	0,0074
0 – 19	134.350	10	0,0074	124.587	10	0,0080	258.946	20	0,0077

Eine Herzinsuffizienz aufgrund von Herzmuskelerkrankungen wurde in der Auswertung von Andrews et al. bei Kindern von unter einem Jahr am häufigsten erstmalig diagnostiziert (Abbildung 3-3). Bis zum Alter von neun Jahren sank die Anzahl an inzidenten Fällen kontinuierlich. In der Altersgruppe der 10 – 15-Jährigen nahm die Anzahl der inzidenten Fälle wieder zu, erreichte aber nicht das Niveau der unter Ein- und unter Zweijährigen. In Abbildung 3-3 aus der Quelle von Andrews et al. (88) ist zu berücksichtigen, dass die Inzidenz in absoluten Zahlen dargestellt ist und sich die Gesamtzahl der Kinder in den jeweiligen Altersgruppen unterscheidet.

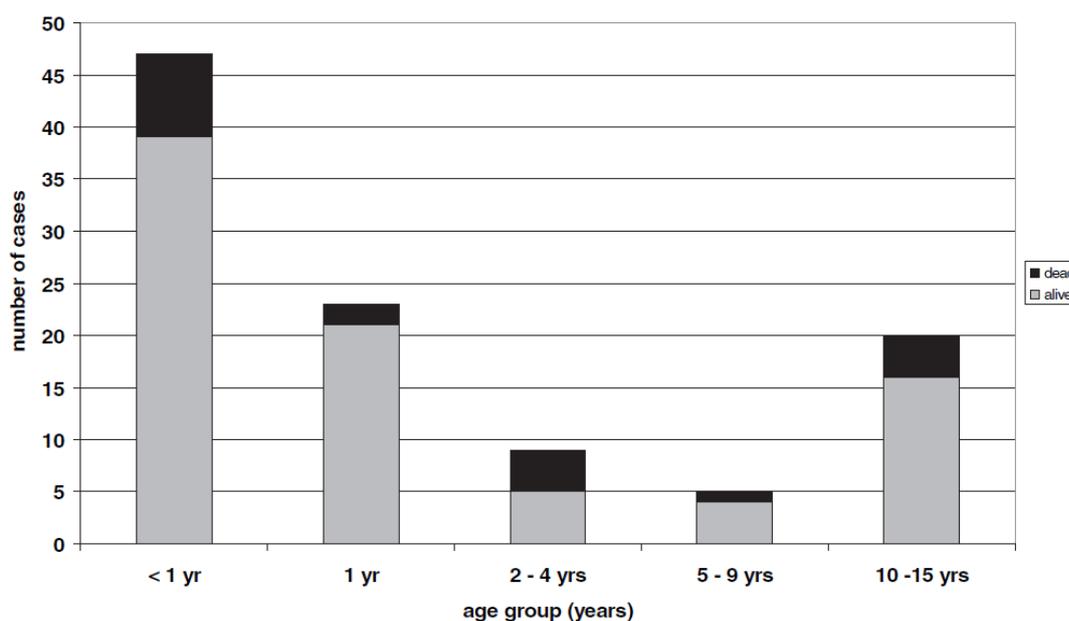


Abbildung 3-3: Altersverteilung von neu diagnostizierten Fällen einer Herzinsuffizienz aufgrund von Herzmuskelerkrankungen in UK und Irland im Jahr 2003 aus Andrews et al. (88)

Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-13 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse für die Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz im Jahr 2021 stratifiziert nach Alter und Geschlecht dargestellt. Da aufgrund der kleinen Fallzahlen Teilpopulationen aufgrund der datenschutzrechtlichen Vorgaben vom InGef zensiert wurden, werden die Ergebnisse für die Herzinsuffizienz insgesamt dargestellt.

Tabelle 3-13: Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der InGEF-Datenbank im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppen [Jahre]	Weibliche Patienten mit HI		Männliche Patienten mit HI		Gesamt	
	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a	Anzahl	Anzahl [pro 100.000] ^a
Gesamt	22	6,84	28	8,26	50	7,57
< 1	10	37,71	11	39,55	21	38,65
1 – 6	< 5	-	< 5	-	5	2,26
7 – 12	< 5	-	6	5,64	9	4,35
13 – 18	7	8,07	8	8,77	15	8,43

a: Die relativen Inzidenzen dieser Spalte beziehen sich auf die jeweilige Altersgruppe pro Zeile und nicht auf die Gesamtpopulation in der GKV.
 HI: Herzinsuffizienz
 Quelle: (80)

Die Ergebnisse in der Tabelle zeigen, dass es bei der Inzidenz keinen relevanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten gibt. Bei der Betrachtung nach Alter fällt auf, dass bei Neugeborenen und Kindern bis zum Alter von einem Jahr die Inzidenz höher ist als bei den anderen Altersgruppen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Herzinsuffizienz bei Kindern zu einem Teil auf angeborenen Herzfehlern beruht. Bei Patienten der höheren Altersgruppen dominieren andere Ursachen für das Neuauftreten einer HI.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, ob wesentliche Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen HI in Deutschland zu erwarten sind, wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse analog zum Jahr 2021 auch für die Jahre 2016 – 2020 erhoben (Tabelle 3-14). Da aufgrund der kleinen Fallzahlen und der datenschutzrechtlichen Vorgaben des InGef, Teilpopulationen zensiert wurden, werden die Ergebnisse für die HI insgesamt dargestellt.

Tabelle 3-14: Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen HI in der InGef-Datenbank in den Jahren 2016 bis 2021 und Prognose bis zum Jahr 2028

Jahr	HI-Prävalenz (pro 100.000 Personen)	HI-Inzidenz (pro 100.000 Personen)
2016	20,61	9,64
2017	19,36	7,83
2018	20,46	8,22
2019	19,97	7,51
2020	19,56	8,07
2021	19,37	7,57
2022*	19,37	7,57
2023*	19,37	7,57
2024*	19,37	7,57
2025*	19,37	7,57
2026*	19,37	7,57
2027*	19,37	7,57
2028*	19,37	7,57

HI: Herzinsuffizienz
*Die Werte für die Prävalenz und Inzidenz ab dem Jahr 2022 stellen Annahmen für die Zukunft dar.

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der pädiatrischen HI war über den angegebenen Zeitraum von sechs Jahren (2016 – 2021) annähernd konstant mit lediglich geringfügigen

Schwankungen. Bei den Schwankungen ist zudem kein Trend in Richtung wachsender oder sinkender Prävalenzen bzw. Inzidenzen erkennbar. Es ist davon auszugehen, dass dies natürliche Schwankungen sind. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die Prävalenz und die Inzidenz auch in den nächsten Jahren auf diesem Niveau bewegen werden. Für die Prognose der Prävalenz und Inzidenz vom aktuellen Jahr 2023 bis zum Jahr 2028 wurde daher jeweils der letzte Wert des Jahres 2021 aus der GKV-Routinedatenanalyse fortgesetzt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Sacubitril/Valsartan	205 – 1.035	169 – 859

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben beruhen auf der Analyse der GKV-Routinedaten unter Berücksichtigung der publizierten Literatur. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden in der Analyse für Teilpopulationen erhoben oder hergeleitet, die der Zielpopulation entsprechen. Hierbei sind Spannen zu berücksichtigen, um die Unsicherheiten in den Abschätzungen abzubilden.

Sacubitril/Valsartan ist nicht bei allen Formen der Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 18 Jahren. Kinder bis zum Alter von einem Jahr sind damit nicht von der Zulassung umfasst. Gleiches gilt für z. B. Patienten mit asymptomatischer Linksherzinsuffizienz oder einer Rechtsherzinsuffizienz. Allerdings finden sich in der Analyse der GKV-Routinedaten auch Patienten, bei denen die Herzinsuffizienz nicht spezifisch genug kodiert wurde, um sie eindeutig der Formulierung der zugelassenen Indikation zuzuordnen.

Darüber hinaus wird die Schwere der Herzinsuffizienz bei Kindern nicht mit Hilfe der NYHA-Klasse kodiert, sondern mit Hilfe der Ross-Klassifikation erhoben (8). Letztere kann allerdings nicht spezifisch im Rahmen der ICD-10-GM-Systematik kodiert werden.

Um diese Unsicherheiten abzubilden, werden daher Spannen gebildet:

Untergrenze:

Für das untere Ende der Spanne werden Patienten im Alter zwischen einem und 18 Jahren herangezogen, bei denen eine Linksherzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV vorliegt. Entsprechend der Datenbank-Analysen sind dies 307 GKV-Versicherte in der Zielpopulation und 372 Patienten in der Zielpopulation (80). Im nächsten Schritt ist – analog zu den Erwachsenen – eine Differenzierung in Linksherzinsuffizienzpatienten mit reduzierter (systolischer HI) und mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) vorzunehmen. Dies ist allerdings ebenfalls nicht spezifisch im Rahmen der ICD-10-GM-Systematik kodierbar. In einer retrospektiven Analyse von Patientenakten wurden in einer untersuchten Kohorte 22 Patienten mit systolischer HI und 18 Patienten mit HFpEF identifiziert (83). Ungefähr die Hälfte (55 %) der pädiatrischen HI-Patienten litt somit unter einer systolischen HI. Damit ergeben sich 169 GKV-Versicherte in der Zielpopulation und 205 Patienten in der Zielpopulation als unteres Ende der Spanne:

- $307 \times 0,55 = 169$ (Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation)
- $372 \times 0,55 = 205$ (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation)

Obergrenze:

Für das obere Ende der Spanne wurden alle Patienten im Alter von 1 – 18 Jahren mit einer Herzinsuffizienz berücksichtigt (GKV: 1.886; Deutschland: 2.274) und davon alle Patienten mit einer explizit kodierten Rechtsherzinsuffizienz abgezogen. Damit ergeben sich zunächst 1.561 GKV-Versicherte in der Zielpopulation und 1.881 Patienten in der Zielpopulation als oberes Ende der Spanne (80). Im Anschluss wurde der Anteil von 55 % für Patienten mit einer systolischen HI berücksichtigt (83). Damit ergeben sich 859 GKV-Versicherte in der Zielpopulation und 1.035 Patienten in der Zielpopulation als oberes Ende der Spanne:

- $1.561 \times 0,55 = 859$ (Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation)
- $1.881 \times 0,55 = 1.035$ (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation)

Für die GKV-Versicherten in der Zielpopulation ergibt sich somit eine Spanne von 169 – 859 Patienten. Für die Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine Spanne von 205 – 1.035.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sacubitril/Valsartan	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	Kein Zusatznutzen belegt	169 – 859

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da für alle Patienten, die grundsätzlich für die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan in Frage kommen, kein Unterschied im Umfang des Zusatznutzens besteht, ergibt sich bei der Anzahl der Patienten an dieser Stelle kein Unterschied zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation oben, die basierend auf der Prävalenz hergeleitet wurde.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank PubMed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer GKV-Routinedatenanalyse (79). Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland und weiteren Ländern wurden zur Prüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen. Hierfür wurde in den Datenbanken Medline und Embase sowie im Internet recherchiert. Die verwendeten Suchbegriffe waren: „heart or cardiac“ und „insufficiency or failure“ (inkl. Abkürzungen) in Kombination mit verschiedenen Synonymen für „child“. Eingeschränkt wurde auf Publikationen, die entweder Reviews waren, oder einen der Begriffe „epidemiology/incidence/prevalence“ (inkl. Synonyme) enthielten. Zusätzlich wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Die Treffer wurden hinsichtlich passender Studienpopulation und Land selektiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2022-07-29]. DOI: 10.6101/AZQ/000482. www.leitlinien.de/herzinsuffizienz. 2019.
3. Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten e. V. Wichtige Begriffe rund ums Herz. [Zugriff 08.08.2022]. Abrufbar unter: <https://www.internisten-im-netz.de/fachgebiete/herz-kreislauf/begriffe-rund-ums-herz.html>.
4. Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev.* 2018;4(1):9-13.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-200.

6. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1624-34.
7. Das BB. Therapeutic Approaches in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Children: Present and Future. *Pediatric Drugs*. 2022;24(3):235-46.
8. Rickers C, Læer S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. AWMF-Register Nr. 023/006 Klasse: S2k. 2015 [Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/023-006.html>].
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2022-07-29]. DOI: 10.6101/AZQ/000405. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de. 2017.
10. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
11. Ragusa R, Di Molfetta A, Amodeo A, Trivella MG, Caselli C. Pathophysiology and molecular signalling in pediatric heart failure and VAD therapy. *Clin Chim Acta*. 2020;510:751-9.
12. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
13. Hartupée J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8.
14. Baker AJ. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1139-50.
15. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2).
16. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami J, Wright W, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415–72.
17. Bae EH, Ma SK. Water and sodium regulation in heart failure. *Electrolyte Blood Press*. 2009;7(2):38-41.
18. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:317-25.
19. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863.
20. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57-77.
21. Das BB. Current State of Pediatric Heart Failure. *Children (Basel)*. 2018;5(7).
22. Watanabe K, Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(5):889-901.
23. Schmaltz AA. Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klin Padiatr*. 2015;227(1):3-9.
24. Sommers C, Nagel BH, Neudorf U, Schmaltz AA. [Congestive heart failure in childhood. An epidemiologic study]. *Herz*. 2005;30(7):652-62.
25. Nandi D, Rossano JW. Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young*. 2015;25(8):1460-8.
26. Hutter D, Kadner A, Martinelli M. Akute und chronisch fortgeschrittene Herzinsuffizienz im Kindesalter. *Pädiatrie up2date*. 2012;07(04):371-96.

27. Raissadati A, Haukka J, Pätilä T, Nieminen H, Jokinen E. Chronic Disease Burden After Congenital Heart Surgery: A 47-Year Population-Based Study With 99% Follow-Up. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(9):e015354.
28. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535-52.
29. Rossano JW, Jang GY. Pediatric heart failure: current state and future possibilities. *Korean Circ J*. 2015;45(1):1-8.
30. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(4):303-12.
31. Läer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *American Heart Journal*. 2002;143(5):916-22.
32. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(8):911-4.
33. Momma K. ACE Inhibitors in Pediatric Patients with Heart Failure. *Pediatric Drugs*. 2006;8(1):55-69.
34. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):888-909.
35. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):123-6.
36. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):Cd003040.
37. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(3):463-70.
38. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Candesartan-AbZ Tabletten. Stand: Mai 2021. 2021.
39. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Losartan-AbZ 50 mg Filmtabletten. Stand: August 2019. 2019.
40. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) DIOVAN ®. Stand: Juni 2020. 2020.
41. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13.
42. Prijic S, Buchhorn R. Mechanisms of Beta-Blockers Action in Patients with Heart Failure. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(2):58-60.
43. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
44. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama*. 2000;283(10):1295-302.

45. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama*. 2003;289(6):712-8.
46. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
47. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
48. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(7).
49. Ovaert P, Elliott J, Bernay F, Guillot E, Bardon T. Aldosterone receptor antagonists – how cardiovascular actions may explain their beneficial effects in heart failure. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2010;33(2):109-17.
50. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202-12.
51. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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(10):709-17.
53. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, Bordonali T, Bugatti S, Pezzali N, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1292-6.
54. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
55. Schranz D, Voelkel NF. "Nihilism" of chronic heart failure therapy in children and why effective therapy is withheld. *Eur J Pediatr*. 2016;175(4):445-55.
56. Weisert M, Su JA, Mentee J, Shaddy RE, Kantor PF. Drug Treatment of Heart Failure in Children: Gaps and Opportunities. *Paediatr Drugs*. 2022;24(2):121-36.
57. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Lenoxin® Tabletten, Lenoxin® Liquidum. Stand: September 2019. 2019.
58. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):Cd002901.
59. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ivabradin-ratiopharm®Filmtabletten. Stand Mai 2022. 2022.
60. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Böhm M, Borer JS, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2263-70.
61. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(10):1262-72.
62. Kozlik-Feldmann R, Ulrich S, zu Knyphausen E, Dubowy K-O, Murin P, Dorka R. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK). S2k-Leitlinie:

Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). 2019.

63. Michel-Behnke I, Thul J, Murin P, Miera O. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e. V. - S2k-Leitlinie: Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung. 2020.

64. Janoušek J, Ruschewski W, Paul T. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes - Indikationen zur ICD Therapie. 2019.

65. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergren M, Wåhlander H, et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? Journal of the American Heart Association. 2020;9(22):e017704.

66. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease. Circulation. 2016;133(8):770-801.

67. Wright LK, Zmora R, Huang Y, Oster ME, McCracken C, Mahle WT, et al. Long-Term Risk of Heart Failure-Related Death and Heart Transplant After Congenital Heart Surgery in Childhood (from the Pediatric Cardiac Care Consortium). The American Journal of Cardiology. 2022;167:111-7.

68. Molina KM, Shrader P, Colan SD, Mital S, Margossian R, Sleeper LA, et al. Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2013;6(6):1214-22.

69. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. JAMA. 2006;296(15):1867-76.

70. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, et al. Competing Risks for Death and Cardiac Transplantation in Children With Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2011;124(7):814-23.

71. Wilmot I, Cephus CE, Cassedy A, Kudel I, Marino BS, Jefferies JL. Health-related quality of life in children with heart failure as perceived by children and parents. Cardiol Young. 2016;26(5):885-93.

72. Burch M, Nallagangula TK, Nic Lochlainn E, Severin T, Thakur L, Jaecklin T, et al. Systematic literature review on the economic, humanistic, and societal burden of heart failure in children and adolescents. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019;19(4):397-408.

73. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, Esmaeili A, Schranz D. Pediatric heart failure therapy: why beta1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? Transl Pediatr. 2019;8(2):127-32.

74. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, Hanly Faught L, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. Archives of Disease in Childhood. 2018;103(7):695.

75. Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, Simonsen U, Krüger M. The Combination of Valsartan and Sacubitril in the Treatment of Hypertension and Heart Failure - an Update. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;122(1):9-18.

76. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, 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(11):1077-84.

77. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2012;9(4):e131-e9.

78. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004.

79. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG 2), Novartis Pharma GmbH. Study Protocol: Retrospective claims data analysis to determine the epidemiology and treatment of pediatric heart failure in Germany. 2023.
80. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG 2), Novartis Pharma GmbH. Retrospective claims data analysis to determine the epidemiology and treatment of pediatric heart failure in Germany (Results in Excel-File). 2023.
81. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Stand 04. April 2023. 2023 [Zugriff 04.04.2023]. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=47159717&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
82. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2023 [Zuletzt aktualisiert 04.04.2023; Zugriff 04.04.2023]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1674558889477&code=12411#abreadcrumb>.
83. Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Heart failure with preserved ejection fraction in children: hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. *Circ J*. 2013;77(9):2375-82.
84. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459-70.
85. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(3):415-36.
86. Rodríguez-Rieiro C, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD, Sánchez-Perruca L, Astray-Mochales J, Fornies DI, et al. Vaccination coverage against 2009 seasonal influenza in chronically ill children and adults: analysis of population registries in primary care in Madrid (Spain). *Vaccine*. 2010;28(38):6203-9.
87. Jiménez-García R, Esteban-Vasallo María D, Rodríguez-Rieiro C, Hernandez-Barrera V, Domínguez-Berjón MA F, Carrasco Garrido P, et al. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(2):449-55.
88. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M, British Congenital Cardiac A. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation*. 2008;117(1):79-84.
89. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(16):269-75.
90. Schmidt S, Hendricks V, Griebenow R, Riedel R. Demographic change and its impact on the health-care budget for heart failure inpatients in Germany during 1995-2025. *Herz*. 2013;38(8):862-7.
91. Tseng CH. The age- and sex-specific incidence and medical expenses of heart failure hospitalization in 2005 in Taiwan: a study using data from the National Health Insurance. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):611-3.
92. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008;31(8):388-91.

93. Bichali S, Malorey D, Benbrik N, Le Gloan L, Guen CG-L, Baruteau A-E, et al. Incidence, causes and outcome of new-onset heart failure in children with no known heart disease in a French area. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2021;13(4):275-6.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entresto® (Sacubitril/Valsartan)	Zielpopulation	kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation.

Sacubitril/Valsartan

Die Angaben zur Behandlungsdauer in Tabelle 3-17 stammen aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1, 2). Sacubitril/Valsartan wird in gewichtsabhängiger Dosierung verabreicht. Die für das jeweilige Körpergewicht empfohlene Dosierung soll zweimal täglich oral eingenommen werden. Es wird mit der Startdosis begonnen, die alle zwei bis vier Wochen erhöht werden soll, bis die jeweilige gewichtsabhängige Zieldosis erreicht ist.

Gemäß dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan in der Indikation der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten wird die Titrationsphase bei der Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da die Herzinsuffizienz kontinuierlich behandelt wird und sich die Titration patientenindividuell unterscheidet (3). Da es sich bei der pädiatrischen Herzinsuffizienz auch um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, werden in Abschnitt 3.3 nur anfallende Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt und die Kosten der Titrationsphase nicht berücksichtigt. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan ist zeitlich nicht begrenzt, sodass keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen (Schaltjahre bleiben unberücksichtigt).

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Da derzeit keine Arzneimittel explizit für die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz zugelassen sind, wurde in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (2021-B-443) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT festgelegt (4). Diese orientiert sich überwiegend an den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz (5, 6). In der Niederschrift zur Beratungsanfrage (2021-B-443) nennt der G-BA die folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen, die als mögliche Vergleichstherapien im Rahmen einer klinischen Studie in Frage kommen: ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, Digitalisglykoside (4).

Auf die Darstellung der Kosten der zVT wird verzichtet, da diese patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar sind. Dieses Vorgehen bei der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ entspricht der gängigen Praxis bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a und wird bei Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA akzeptiert (7-9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entresto® (Sacubitril/Valsartan)	Zielpopulation	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entresto® (Sacubitril/Valsartan)	<u>Zielpopulation:</u> Kinder < 40 kg	365	3,1 mg pro kg Körpergewicht Spanne: 23,78 ^a – 124 mg	2.263 mg pro kg Körpergewicht Spanne: 17.357,21 – 90.520 mg
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 40 kg < 50 kg:	365	150 mg	109.500 mg
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 50 kg:	365	200 mg	146.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
a: Sacubitril/Valsartan ist zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zugelassen. Zur Berechnung der Untergrenze bei Kindern < 40 kg wird das Körpergewicht eines 12 Monate alten Mädchens laut der untersten Perzentile (P3) gemäß den Referenzperzentilen für das Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) angenommen (10): 7,67 kg				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch von Sacubitril/Valsartan wurde mittels der Angaben zur gewichtsabhängigen Zieldosis in der Fachinformation berechnet. Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde die Anzahl an Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe multipliziert. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (11). Im Folgenden wird die Berechnung exemplarisch für die Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 40 kg aufgeführt:

Untergrenze (Kind mit Körpergewicht von 7,67 kg):

$365 \text{ (Behandlungstage pro Jahr)} \times 23,78 \text{ mg (Verbrauch pro Gabe)} \times 2 \text{ (Gaben pro Tag)} = 17.357,21 \text{ mg (Jahresverbrauch pro Patient)}$

Obergrenze (Kind mit Körpergewicht von 39,99 kg):

$365 \text{ (Behandlungstage pro Jahr)} \times 124 \text{ mg (Verbrauch pro Gabe)} \times 2 \text{ (Gaben pro Tag)} = 90.520 \text{ mg (Jahresverbrauch pro Patient)}$

Der Verbrauch pro Gabe und folglich auch der Jahresverbrauch der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ist patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Sacubitril/Valsartan)	6,1 mg/6,4 mg Kapsel, 60 St.	Keine Angabe möglich ^a	Keine Angabe möglich ^a
	15,18 mg/16,07 mg Kapsel, 60 St.	Keine Angabe möglich ^a	Keine Angabe möglich ^a
Entresto® Filmtabletten (Sacubitril/Valsartan)	24 mg/26 mg (50 mg), 196 St.	455,94 €	436,35 [2,00 ^b ; 17,59 ^c] €
	49 mg/51 mg (100 mg), 196 St.	455,94 €	436,35 [2,00 ^b ; 17,59 ^c] €
	97 mg/103 mg (200 mg), 196 St.	455,94 €	436,35 [2,00 ^b ; 17,59 ^c] €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers bestand noch keine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis. b: Rabatt der Apotheke nach §130 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 Euro pro Packung (laut GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1b, Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 5 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer (laut GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Quelle: (11)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sacubitril/Valsartan

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe® online (Stand: 01.04.2023) entnommen (12). Es wurden generell die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am preisgünstigsten durchgeführt werden kann.

Es konnten keine Angaben zu den Kosten von Sacubitril/Valsartan (Entresto® Granulat zu Entnahme aus Kapseln) gemacht werden, da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch

keine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis des Entresto® Granulats zur Entnahme aus Kapseln bestand.

Zur Darstellung der Kosten von Sacubitril/Valsartan (Entresto® Filmtabletten) wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet. Vom AAP wurde gemäß §130 Abs. 1a SGB V ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 2 Euro je Arzneimittel abgezogen. Dieser Betrag entspricht den Bestimmungen des Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) (13). Der von den Herstellern zu gewährende Herstellerrabatt nach §130a Absatz 1b, Satz 1 SGB V wurde ebenfalls abgezogen. Dieser beträgt laut GKV-Finanzstabilisierungsgesetz 12 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer für den Zeitraum 01.01.2023 – 31.12.2023. Da jedoch der Abschlag in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer nach §130a Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungsbetragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden ist, ist nur der Differenzabschlag in Höhe von 5 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer anzusetzen.

Im Folgenden sind die Berechnungen der Kosten für die GKV auf Basis der zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 herangezogenen Packungen dargestellt. Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Sacubitril/Valsartan der Apothekenverkaufspreis von Entresto® Filmtabletten für die jeweils größte Packung der jeweiligen Wirkstärke in Höhe von 455,94 Euro zugrunde gelegt. Der Kassenzahlbetrag ergibt sich nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 2,00 Euro sowie des Herstellerrabatts von 5 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 17,59 Euro:

- GKV-Kosten pro Packung Entresto® (50 mg, 100 mg, 200 mg Filmtabletten, 196 St.):

$$455,94 \text{ Euro} - 2,00 \text{ Euro} - 17,59 \text{ Euro} = 436,35 \text{ Euro.}$$

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Die Kosten der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ sind patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation von Sacubitril/Valsartan ergeben sind Blutbildbestimmungen (Serumkalium-/Kreatinspiegel) und eine Grundpauschale für Fachärzte, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Behandlungsverlauf hinausgehen (1, 2). Zudem unterscheiden sich diese nicht regelhaft von den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die bei der zVT anfallen. Aus diesen Gründen wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zVT für die Herleitung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Dieses Vorgehen stimmt mit dem G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten überein. In diesem Beschluss wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus den gleichen Gründen nicht berücksichtigt (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacubitril/Valsartan	<u>Zielpopulation:</u> Kinder < 40 kg	Keine Angabe möglich ^a	0	0	Keine Angabe möglich ^a
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 40 kg < 50 kg	3.250,36	0	0	3.250,36
	<u>Zielpopulation:</u> Kinder ≥ 50 kg:	1.625,18	0	0	1.625,18
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers bestand noch keine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis					

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (11).

Exemplarisch wird die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg < 50 kg in der Zielpopulation dargestellt. Diese Kinder benötigen gemäß Fachinformation eine Behandlung mit 150 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich.

Berechnung des Preises einer Entresto[®] Filmpille 50 mg bzw. 100 mg:

- 436,35 Euro (Preis einer Packung Entresto[®] Filmpille 50 mg bzw. 100 mg à 196 Stück)
÷ 196 = 2,23 Euro (gerundet)

Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Einnahme von 150 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich für 365 Tage pro Jahr:

- 2,23 Euro × 2 × 365 + 2,23 Euro × 2 × 365 = 3.250,36 Euro (Rechnung basiert auf ungerundeten Werten)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu erwartende Versorgungsanteile von Sacubitril/Valsartan

Entsprechend der S2k-Leitlinie erfolgt die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere (NYHA-/Ross-Klasse) und in Anlehnung an die Therapie erwachsener Patienten (5, 6). In erster Linie werden ACE-Hemmer oder bei deren Unverträglichkeit AT₁-Rezeptorantagonisten empfohlen. Alle weiteren Therapieoptionen für höhere Schweregrade wie z. B. Betablocker oder Aldosteron-Antagonisten werden zusätzlich zu ACE-Hemmern empfohlen (5, 6). Sacubitril/Valsartan wird nicht mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten kombiniert, sondern ersetzt diese im Falle der Anwendung (5). Entsprechend der zuvor getroffenen Abschätzungen beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 169 – 859.

Unter Berücksichtigung der für eine Behandlung grundsätzlich in Frage kommenden pädiatrischen Patienten und interner Schätzungen wird davon ausgegangen, dass nach drei Jahren der Indikationserweiterung von Sacubitril/Valsartan ein Versorgungsanteil von ca. 20 % erreicht wird. Dies entspricht, bezogen auf das obere Ende der Spanne der GKV-Versicherten in der Zielpopulation für das Jahr 2021, 172 Patienten. Bezieht man dies auf das untere Ende der Spanne der GKV-Versicherten in der Zielpopulation für das Jahr 2021, so würde die Zahl der Patienten 34 betragen.

Gründe für den zu erwartenden Versorgungsanteil sind unter anderem die folgenden: Bisher werden die Patienten vor allem mit ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten behandelt. Da in diesem Dossier kein Zusatznutzen gegenüber Enalapril deklariert wird, ist zu erwarten, dass vor allem die Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden könnten, bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern besteht (hier besteht jedoch zunächst die Möglichkeit einer Behandlung mit einem AT₁-Rezeptorantagonisten) oder im Rahmen eines Therapieversuchs, wenn die Symptomatik nicht ausreichend mit anderen Therapieoptionen kontrolliert werden kann oder wenn es aufgrund der kindergerechten Darreichungsform von Sacubitril/Valsartan erforderlich ist. Es ist daher davon auszugehen, dass dies nur ein kleiner Teil der Patienten sein wird, der grundsätzlich für die Behandlung in Frage kommt.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Die Fachinformation führt als Gegenanzeigen von Sacubitril/Valsartan folgende Punkte auf (1, 2):

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie oder einer Therapie mit AT₁-Rezeptorantagonisten.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) < 60 ml/min/1,73 m²).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.

Bei der schweren Leberfunktionsstörung (Stadium Child-Pugh C) wird davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikation nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden. Das gilt analog für die anderen oben genannten Gegenanzeigen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei pädiatrischen Patienten unter einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan im Versorgungsalltag existieren nicht. Es wird daher auf die Abbruchrate aus der Zulassungsstudie (PANORAMA-HF) zurückgegriffen. Danach liegen die Abbruchraten (unter Ausschluss der Abbrüche wegen Tod) bei einer medianen Beobachtungszeit von 366 Tagen bei 19 % für Sacubitril/Valsartan und 23 % für Enalapril (siehe Modul 4). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich.

Patientenpräferenz

Es wurden keine Studien zu Präferenzen der Patienten zu Sacubitril/Valsartan durchgeführt. Neben Sacubitril/Valsartan sind derzeit keine Arzneimittel explizit für die pädiatrische Herzinsuffizienz zugelassen und die Off-Label verordneten Arzneimittel stehen nicht in kindgerechten Formulierungen zur Verfügung. Sacubitril/Valsartan bietet den Patienten im Gegensatz dazu den Vorteil, dass durch die Darreichungsform als Kapsel mit Granulatfüllung eine gewichtsabhängige Dosierung gewährleistet ist, deren Sicherheit in der PANORAMA-HF-Studie nachgewiesen wurde. Zudem ist durch die einfachere Dosierung von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu anderen Arzneimitteln sogar eine Verabreichung zu Hause möglich. Aus diesen Gründen ist

davon auszugehen, dass Sacubitril/Valsartan eine von Patienten präferierte Behandlungsoption darstellt.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Im stationären Bereich entstehen der GKV durch das zu bewertende Arzneimittel voraussichtlich keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German-DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) derzeit keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, so dass Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit der GKV verhandeln können. Ferner erfolgt die Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz üblicherweise im ambulanten Versorgungsbereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapien davon auszugehen ist, dass nur ein kleiner Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Sacubitril/Valsartan behandelt wird, ist in der Versorgungsrealität nicht davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen war die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 01.04.2023) (12).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Sacubitril/Valsartan. 16. Juni 2016. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-443. Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. 2022.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2022-07-29]. DOI: 10.6101/AZQ/000482. www.leitlinien.de/herzinsuffizienz. 2019.
6. Rickers C, Læer S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. AWMF-Register Nr. 023/006 Klasse: S2k. 2015 [Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/023-006.html>].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). 17. November 2017. 2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021. 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre). 6. Oktober 2022. 2022.
10. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur

Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013. S. 31.

11. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei). 2023.

12. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 01.04.2023). 2023 [Abrufbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].

13. Deutscher Bundestag. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz - GKVFinStG). 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Fachinformation ergeben sich folgende Angaben (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fach- und Gebrauchsinformation beschreibt keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur

Die Fach- und Gebrauchsinformation beschreibt keine besonderen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Da die Herzinsuffizienz eine chronische Erkrankung ist, ist eine dauerhafte Behandlung üblicherweise erforderlich.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen bzw. Ausrüstung der behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich einer Überdosierung beim Menschen vor. Eine Einzeldosis von Sacubitril/Valsartan 583 mg/617 mg und Mehrfachdosen von 437 mg/463 mg (14 Tage) wurden an gesunden erwachsenen Probanden untersucht und gut vertragen. Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von Sacubitril/Valsartan ist Hypotonie das wahrscheinlichste Symptom einer Überdosierung. Es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Aufgrund der starken Proteinbindung wird das Arzneimittel wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt.

Angioödem

Bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödem berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss Sacubitril/Valsartan sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im

Fälle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich. In Verbindung mit Kehlkopfödemen auftretende Angioödem können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg/1 ml (0,3 – 0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.

Eine spezielle Ausrüstung für die Durchführung von Notfallmaßnahmen ist nicht erforderlich.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben

ACE-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von NEP und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Eine ACE-Hemmer-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden.

Aliskiren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert. Die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von Nebenwirkungen wie beispielsweise Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert.

Wechselwirkungen, aufgrund derer eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird

Sacubitril/Valsartan enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)-haltigen Mittel angewendet werden.

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

OATP1B1- und OATP1B3-Substrate, beispielsweise Statine

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Sacubitril OATP1B1- und OATP1B3-Transporter hemmt. Sacubitril/Valsartan kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan führte zu einer Erhöhung der Maximalkonzentration (C_{max}) von Atorvastatin und seinen Metaboliten um das bis zu 2-Fache und der Area Under the Curve (AUC) um das bis zu 1,3-Fache. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Statinen Vorsicht geboten. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Sacubitril/Valsartan beobachtet.

Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5)-Hemmer einschließlich Sildenafil

Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu Sacubitril/Valsartan im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von Sacubitril/Valsartan. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die Sacubitril/Valsartan erhalten.

Kalium

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid), Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Substanzen (wie Heparin) kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels sowie zu erhöhten Serumkreatininwerten führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sacubitril/Valsartan und diesen Substanzen wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer

Bei älteren Patienten, Patienten mit Volumenmangel (einschließlich solcher unter Diurethikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen. Deshalb wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, wenn bei Patienten, die gleichzeitig NSARs einnehmen, die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan begonnen oder verändert wird.

Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Sacubitril/Valsartan, berichtet. Deshalb wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte diese Kombination als notwendig erachtet werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen. Wird zusätzlich ein Diuretikum angewendet, kann möglicherweise das Risiko einer Lithiumtoxizität weiter erhöht sein.

Furosemid

Die gleichzeitige Gabe von Sacubitril/Valsartan und Furosemid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan, reduzierte aber sowohl C_{max} als auch die AUC von Furosemid um 50 % bzw. 28 %. Obwohl es zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich des Urinvolumens kam, war der Natriumgehalt im ausgeschiedenen Urin innerhalb von 4 Stunden und 24 Stunden nach gleichzeitiger Gabe reduziert. Die durchschnittliche Tagesdosis von Furosemid blieb bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, von Baseline bis zum Ende der PARADIGM-HF-Studie unverändert.

Nitrate, beispielsweise Nitroglycerin

Es zeigten sich keine Wechselwirkungen zwischen Sacubitril/Valsartan und intravenös gegebenem Nitroglycerin in Bezug auf eine Blutdrucksenkung. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin und Sacubitril/Valsartan war mit einer Behandlungsdifferenz von 5 Schlägen pro Minute bei der Herzfrequenz im Vergleich zu Nitroglycerin allein verbunden. Ein ähnlicher Effekt auf die Herzfrequenz kann auftreten, wenn Sacubitril/Valsartan gleichzeitig mit sublingualen, oralen oder transdermalen Nitraten gegeben wird. Normalerweise ist keine Dosisanpassung notwendig.

OATP- und MRP2-Transporter

Der aktive Metabolit von Sacubitril (LBQ657) und Valsartan sind Substrate von OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3; Valsartan ist außerdem ein Substrat von MRP2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan mit Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (z. B. Rifampicin, Ciclosporin), OAT1 (z. B. Tenofovir, Cidofovir) oder MRP2 (z. B. Ritonavir) die systemische Exposition von LBQ657 bzw. Valsartan erhöhen. Entsprechende Sorgfalt sollte bei Beginn oder Beendigung der Begleitbehandlung mit derartigen Arzneimitteln geübt werden.

Metformin

Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Metformin reduzierte sowohl C_{max} als auch die AUC um 23 %. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Deshalb sollte der klinische Status des Patienten untersucht werden, wenn eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die Metformin erhalten, begonnen wird.

Unbedeutende Wechselwirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sacubitril/Valsartan mit Digoxin, Warfarin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Omeprazol, Carvedilol oder einer Kombination aus Levonorgestrel/Ethinylestradiol wurde keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung festgestellt.

Cytochrom P450 (CYP450)-Wechselwirkungen

In-vitro-Metabolisierungsstudien deuten auf ein geringes Potenzial für CYP450-bedingte Arzneimittelwechselwirkungen hin, da Sacubitril/Valsartan nur in begrenztem Maße durch CYP450-Enzyme metabolisiert wird. Sacubitril/Valsartan führt nicht zu einer Induktion oder Hemmung von CYP450-Enzymen.

Dosierung und Art der Anwendung

Sacubitril/Valsartan sollte nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden.

Das in Sacubitril/Valsartan enthaltene Valsartan weist eine höhere Bioverfügbarkeit als das Valsartan in anderen vermarkteten Tablettenformulierungen auf.

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient die nächste Dosis zur vorgegebenen Zeit einnehmen.

Herzinsuffizienz bei Erwachsenen

Die empfohlene Anfangsdosis von Sacubitril/Valsartan beträgt eine Tablette mit 49 mg/51 mg zweimal täglich, mit Ausnahme der unten beschriebenen Fälle. Sofern der Patient dies verträgt, sollte die Dosis nach 2 bis 4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht ist.

Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] ≤ 95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Sacubitril/Valsartan empfohlen.

In der PARADIGM-HF-Studie wurde Sacubitril/Valsartan in Verbindung mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien anstelle eines ACE-Hemmers oder eines anderen ARB gegeben. Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, sind die Erfahrungswerte gering. Daher wird bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3 – 4 Wochen) empfohlen.

Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $> 5,4$ mmol/l im Serum oder mit einem SBP von < 100 mmHg sollte die Behandlung nicht begonnen werden. Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von ≥ 100 bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden.

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 3-25 zeigt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten. Die empfohlene Dosierung sollte zweimal täglich oral eingenommen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 4 Wochen bis zur Zieldosis erhöht werden, so wie es von den Patienten vertragen wird.

Für Patienten, die mehr als 40 kg wiegen, können Entresto[®] Filmtabletten verwendet werden. Entresto[®] Filmtabletten sind nicht für Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg geeignet. Für diese Patienten ist Entresto[®] Granulat verfügbar. Die niedrigste empfohlene Dosierung bei Entresto[®] Granulat ist 6 mg/6 mg. Die Dosen können auf die nächstliegende Kombination der vollen 6 mg/6 mg und/oder 15 mg/16 mg Kapseln auf- oder abgerundet werden. Bei der Auf- oder Abrundung der Dosis während der Auftitrierungsphase sollte darauf geachtet werden, dass eine schrittweise Erhöhung auf die Zieldosis erfolgt.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosistitration für Kinder und Jugendliche

Gewicht des Patienten	Zweimal täglich zu verabreichen			
	Halbe Anfangsdosis ^a	Anfangsdosis	Zwischendosis	Zieldosis
Pädiatrische Patienten < 40 kg	0,8 mg/kg ^b	1,6 mg/kg ^b	2,3 mg/kg ^b	3,1 mg/kg ^b
Pädiatrische Patienten ≥ 40 kg, < 50 kg	0,8 mg/kg ^b	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pädiatrische Patienten ≥ 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

a: Die Hälfte der Anfangsdosis wird empfohlen für Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder 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).

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

Für Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB einnehmen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel anwenden, wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg, wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration in Tabelle 3-25 auf die Standard-Anfangsdosis erhöht und alle 3 bis 4 Wochen angepasst werden.

Zum Beispiel sollte ein pädiatrischer Patient mit einem Gewicht von 25 kg, der zuvor keinen ACE-Hemmer eingenommen hat, mit der Hälfte der Standard-Anfangsdosis beginnen, die 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) zweimal täglich entspricht, verabreicht als Granulat. Nach Runden auf die nächstliegende Anzahl an vollen Kapseln entspricht dies 2 Kapseln zu 6 mg/6 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich.

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Kaliumspiegel im Serum > 5,3 mmol/l oder einem SBP < der 5. Perzentile für das Alter des Patienten. Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (SBP < der 5. Perzentile für das Alter des Patienten, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung) wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorübergehende schrittweise Dosisreduktion oder das Beenden der Sacubitril/Valsartan-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Die Dosis sollte an die Nierenfunktion älterer Patienten angepasst sein.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($[eGFR] 60 - 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hälfte der Anfangsdosis kann bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR 30 - 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vorliegen, sollte Sacubitril/Valsartan mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Wird Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh A) angewendet, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Sacubitril/Valsartan sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist Sacubitril/Valsartan kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Sacubitril/Valsartan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Es wird nicht empfohlen, die Tabletten zu zerteilen oder zu zerkleinern.

Entresto® Granulat wird verabreicht, indem die Kapsel geöffnet und der Inhalt auf eine kleine Menge weicher Nahrung gestreut wird (1 bis 2 Teelöffel). Die Nahrung mit dem Granulat muss unverzüglich verzehrt werden. Die Patienten können entweder die 6 mg/6 mg (weißes Kapseloberteil) oder die 15 mg/16 mg (gelbes Kapseloberteil) Kapseln oder beide erhalten, um die erforderliche Dosis zu erreichen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Die Kapsel darf

nicht geschluckt werden. Nach der Verwendung müssen die leeren Kapselhüllen entsorgt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/ kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

- Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden.
- Die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit einem direkten Reninhemmer wie Aliskiren wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert.
- Sacubitril/Valsartan enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel gegeben werden.

Hypotonie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange bei erwachsenen Patienten der SBP nicht $\geq 100 \text{ mmHg}$ ist oder, wenn der SBP nicht \geq der 5. Perzentile für das Alter des pädiatrischen Patienten ist. Patienten mit einem SBP unter diesen Werten wurden nicht untersucht. In klinischen Studien wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, über Fälle von symptomatischer Hypotonie berichtet, insbesondere bei Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem niedrigen SBP ($< 112 \text{ mmHg}$). Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosistitration mit Sacubitril/Valsartan

sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Sacubitril/Valsartan empfohlen. Eine Dosisanpassung von Diuretika und gleichzeitig angewendeter Antihypertensiva sowie die Behandlung anderer Ursachen der Hypotonie (z. B. Hypovolämie) sollte in Betracht gezogen werden. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher, wenn der Patient einen Volumenmangel aufweist, z. B. durch eine Diuretikatherapie, salzarme Ernährungsweise, Durchfall oder Erbrechen. Vor Beginn der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden; solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung besitzen ein höheres Risiko, eine Hypotonie zu entwickeln. Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR < 30 ml/min/1,73 m²) vor und diese Patienten können das größte Risiko einer Hypotonie aufweisen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird nicht empfohlen.

Verschlechterung der Nierenfunktion

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan kann mit einer verminderten Nierenfunktion einhergehen. Das Risiko kann durch Dehydrierung oder gleichzeitige Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSARs) weiter erhöht werden. Bei Patienten, die eine klinisch bedeutsame Abnahme der Nierenfunktion entwickeln, ist eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Hyperkaliämie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der Kaliumspiegel im Serum bei erwachsenen Patienten > 5,4 mmol/l und bei pädiatrischen Patienten > 5,3 mmol/l ist. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan kann mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie einhergehen, obwohl ebenfalls eine Hypokaliämie auftreten kann. Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Hypoaldosteronismus sowie bei Patienten, die eine kaliumreiche Diät einhalten oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten einnehmen. Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitarmittel, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Wenn der Kaliumspiegel im Serum > 5,4 mmol/l beträgt, sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

Angioödem

Bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss Sacubitril/Valsartan sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im Falle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt

blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich.

In Verbindung mit Kehlkopfödemen auftretende Angioödeme können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg/1 ml (0,3 – 0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Da bei ihnen ein höheres Risiko für Angioödeme bestehen könnte, wird empfohlen, Sacubitril/Valsartan bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem. Patienten mit schwarzer Hautfarbe sind für die Entwicklung von Angioödem anfälliger.

Patienten mit Nierenarterienstenose

Sacubitril/Valsartan kann bei Patienten mit beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen. Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

Patienten mit NYHA-Klassifizierung IV

Zu Beginn der Anwendung von Sacubitril/Valsartan ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungswerte in dieser Population Vorsicht geboten.

B-Typ natriuretische Peptide (BNP)

BNP ist bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Neprilysin ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Bei diesen Patienten kann die Exposition erhöht sein und es liegen keine ausreichenden Sicherheitsdaten vor. Daher ist bei der Anwendung bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C).

Psychiatrische Störungen

Psychiatrische Ereignisse wie Halluzinationen, Paranoia und Schlafstörungen, im Zusammenhang mit psychotischen Ereignissen, wurden mit der Anwendung von Sacubitril/Valsartan in Verbindung gebracht. Wenn ein Patient solche Ereignisse wahrnimmt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erwogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 97 mg/103 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan während des ersten Schwangerschafts-Trimesters wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester kontraindiziert.

Valsartan

Epidemiologische Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos resultierend aus der Exposition durch ACE-Hemmer während des ersten Schwangerschafts-Trimesters lassen keine eindeutigen Schlüsse zu; dennoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da keine verlässlichen epidemiologischen Daten zum Risiko von ARBs vorliegen, können auch für diese Klasse von Arzneimitteln ähnliche Risiken existieren. Solange nicht eine kontinuierliche ARB-Therapie als essenziell angesehen wird, sollten Patienten mit geplanter Schwangerschaft auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Schwangerschaft haben. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ARBs unverzüglich beendet und, falls angezeigt, eine alternative Therapie begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer ARB-Therapie im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester humane Fetotoxizität (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) verursacht.

Sollte eine Exposition gegenüber ARBs ab dem zweiten Schwangerschafts-Trimester stattgefunden haben, wird eine Untersuchung der Nierenfunktion und des Schädels durch Ultraschall empfohlen. Kinder, deren Mütter ARBs eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich Hypotonie überwacht werden.

Sacubitril

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sacubitril bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Sacubitril/Valsartan

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sacubitril/Valsartan in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von Sacubitril/Valsartan, Sacubitril und Valsartan wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden. Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugebore-

nen/Kindern wird es während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von Sacubitril/Valsartan für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Sacubitril/Valsartan auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an männlichen und weiblichen Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sacubitril/Valsartan hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend des Annex IIb handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Der in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (3). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Die in Annex IID genannten Anforderungen beziehen sich auf die Durchführung der notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan (EU-RMP; Version 4.2) beschrieben (4). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-26 aufgeführt.

Tabelle 3-26: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Bedeutende identifizierte Risiken		
Hypotension	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)</p>
Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2, 3 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)
Hyperkaliämie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 und 5.2 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2, 3 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)
Angioödem	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: UE-Formular zur Nachbeobachtung bei unerwünschten Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3) CLCZ696B2013: nichtinterventionelle US-Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)
Embryofetale Toxizität/Mortalität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.3 und 4.6 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Bedeutende mögliche Risiken		
Neonatale/infantile Toxizität aufgrund	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
von Exposition durch Brustmilch	Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.6 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Lebertoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2, 4.3, 4.5 und 5.2 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: UE-Formular zur gezielten Nachbeobachtung bei unerwünschten Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)
Kognitive Beeinträchtigung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 5.1 und 5.3 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: UE-Formular zur gezielten Nachbeobachtung bei unerwünschten Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie (CLCZ696B2320) (Kategorie 3)
Statin-Wechselwirkungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.5 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: UE-Formular zur gezielten Nachbeobachtung bei unerwünschten Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2015: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langfristige Auswirkungen auf Wachstum, Knochenwachstum und -mineralisierung in der pädiatrischen Population	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 5.3 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2319E1: interventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (EU PASS Kategorie 3)</p>
Fehlende Informationen		
Langzeitdaten zur Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz-Patienten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Anwendung bei ACEI/ARB-naiven Patienten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Risikobeschreibung in den Abschnitten der Fachinformation: 4.2 Risikobeschreibung in den Abschnitten der Packungsbeilage: keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: CLCZ696B2014: nichtinterventionelle europäische Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (Kategorie 3)</p>

Bei allen oben genannten Risiken werden Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuellen Fachinformationen zu Entresto® (Stand: Juni/2023) (1, 2), die Annexe des EPARs (3) und der Risk-Management-Plan (4) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.
3. European Medicines Agency. Entresto: EPAR - Annexe. 2023.
4. Novartis. EU Safety Risk Management Plan - Sacubitril/Valsartan Version 4.2. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Es wurden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Sacubitril/Valsartan in der Fachinformation identifiziert.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Folgende Fachinformation wurde zugrunde gelegt: Entresto® Filmtabletten sowie Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Stand: Juni 2023) (1, 2).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.