

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enalapril (Aqumeldi®)

Proveca Pharma Limited

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
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	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Schweregrads der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mittels des modifizierten Ross-Scores	15
Tabelle 3-2: GKV-Routinedatenanalyse: ICD-10-Codes	27
Tabelle 3-3: GKV-Routinedatenanalyse: ATC-Codes der leitlinienempfohlenen Wirkstoffe (inklusive <i>off-label-use</i>)	29
Tabelle 3-4: Prävalenzrate der Herzinsuffizienz bei Patienten im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland in den Berichtsjahren 2013–2021	32
Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose der Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm des medikamentösen Behandlungsstufenplans bei herzinsuffizienten Kindern (modifiziert nach [7]).	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (<i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AT-1	Angiotensin-1
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff (<i>blood urea nitrogen</i>)
CHD	Angeborene Herzfehler (<i>Congenital Heart Defects</i>)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (<i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>)
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>)
EF	Ejektionsfraktion
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>)
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
kg _{KG}	Kilogramm Körpergewicht
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

LSE	Lösung zum Einnehmen
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (<i>N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide</i>)
NYHA	New York Heart Association
PCK	Packungen
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMT	Schmelztabletten
SNS	Sympathisches Nervensystem
VerfO	Verfahrensordnung
WP	LENA-Work Package
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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.

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.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Enalapril (Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt [5].

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).

Am 13. Oktober 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-192 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde die folgende zVT benannt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können laut G-BA Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffklassen als Komparator eingesetzt werden:

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

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

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

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

Die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene folgt, empfiehlt ACEi als Erstlinientherapie, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (siehe Abschnitt 3.2.1) [2, 4].

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.

Zur Festlegung der zVT siehe obige Ausführungen.

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.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch [5], die Fachinformationen von Enalapril (Aqumeldi[®]) und Captopril [1, 6, 8, 9] sowie die deutschen Leitlinien herangezogen [2, 4].

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

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.

Überblick über die Erkrankung

Das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch die mangelnde Fähigkeit des Herzens, alle Körperzellen mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, sodass der Stoffwechsel unter Belastung oder auch bereits in Ruhe nicht sichergestellt ist [1-7].

Hämodynamisch zeigt sich die mangelnde Fähigkeit des Herzens in einem verringerten Herzzeitvolumen, auch *cardiac output* (Blutmenge, die das Herz pro Zeiteinheit [in der Regel pro Minute] pumpt), das pathophysiologisch zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) führt. Die einstige rein hämodynamische Definition (verringertes Herzzeitvolumen) wird somit um eine neurohumorale Komponente erweitert [1-7].

Historisch wird Herzinsuffizienz oft als Synonym für eine reduzierte systolische Funktion und somit eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) verwendet. Jedoch können bestimmte funktionelle Störungen des Herzens, wie z. B. diastolische Dysfunktionen, zu einer nur gering reduzierten oder erhaltenen linksventrikulären EF führen, aber dennoch mit Symptomen und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz einhergehen. Bei Kindern gibt es bisher nur wenige Untersuchungen über eine Herzinsuffizienz mit erhaltener EF [7].

Symptomatisch äußert sich die Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kleinkindern typischerweise anhand von Tachypnoe, Dyspnoe, Tachykardie, verminderter Aktivität sowie Trink-/Ess- und Gedeihstörung; bei älteren Kindern und Jugendlichen u. a. auch durch allgemeine Leistungseinschränkung, Belastungsintoleranz, Fatigue und Abdominalschmerzen [2-7].

Die Herzinsuffizienz bei Kindern kann bereits bei der Geburt auftreten (aufgrund einer fetalen Erkrankung) oder sich in jedem Stadium der Kindheit entwickeln [4].

Ätiologie der Herzinsuffizienz bei Kindern

Die pädiatrische Herzinsuffizienz unterscheidet sich von der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen primär in der Ätiologie. Im Gegensatz zu den Erwachsenen, bei denen die häufigste Erkrankungsursache eine koronare Herzkrankheit oder Hypertonie ist, können die zugrundeliegenden Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz im Kindesalter in zwei Gruppen unterteilt werden:

- strukturelle (angeborene) Anomalien und
- funktionelle (Arrhythmien) oder muskuläre (Kardiomyopathien) Anomalien bei strukturell normalem Herzen.

Strukturelle (angeborene) Anomalien

Das Spektrum der strukturellen (angeborenen) Anomalien des Herzens und der Gefäße ist breit und lässt sich wiederum unterteilen in:

- Herzfehler mit Rezirkulation (sogenannte Links-Rechts-Shunts) zum Beispiel über einen Ventrikelseptumdefekt,
- Fehlbildungen an den Herzklappen,
- Fehlbildungen der großen Arterien sowie
- Anomalien des Ursprungs der großen Gefäße (komplexe Herzgefäßfehler).

Angeborene Herzfehler (*Congenital Heart Defects*, CHD) sind mit rund 30 % die häufigste Ursache für schwerwiegende angeborene Organfehlbildungen und stellen weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar. Sie entstehen bei Wachstumsstörungen während der Herzentwicklung im Mutterleib. Die Ursache ist meist unbekannt. Wahrscheinlich sind multifaktorielle Vererbungsmodi vor allem bei genetischer Disposition, aber auch ein Einfluss von Umweltfaktoren, darunter u. a. Infektionskrankheiten sowie Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme oder ionisierende Strahlung in der Schwangerschaft. Die gemeldete Prävalenz von CHD bei der Geburt variiert in verschiedenen Studien weltweit stark. Die Schätzung von 8 pro 1.000 Lebendgeburten wird allgemein als bester Näherungswert akzeptiert [8]. Heute erreichen aufgrund der verbesserten diagnostischen, medikamentösen, operativen und interventionellen Möglichkeiten mehr als 90 % dieser Patienten das Erwachsenenalter [9].

Funktionelle oder muskuläre Anomalien

Funktionelle und muskuläre Anomalien des Herzens können sowohl vererbt als auch erworben (u. a. postoperativ oder nach Infektionen) sein. Bei den funktionellen Anomalien wie den Arrhythmien kann es zu Bradykardie (verminderte Herzfrequenz), Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz) und Flattern oder Flimmern (unregelmäßige Herzfrequenz) kommen. Supraventrikuläre Tachykardien sind die häufigste symptomatische Herzrhythmusstörung bei Kindern. Als Ursache für funktionelle Arrhythmien sind neben organischen Veränderungen des Herzens Störungen der Schilddrüsenfunktion, Elektrolytstörungen, Verletzungen sowie Perikarditis (Herzbeutelentzündung) zu nennen.

Bei den muskulären Anomalien wie der Kardiomyopathie (Herzmuskelerkrankungen) ist die Ursache oft nicht diagnostizierbar, häufig ist sie genetisch bedingt oder infolge einer Autoimmunerkrankung, Alkoholkonsum oder anderen toxischen Substanzen erworben. Die primären Kardiomyopathien können daher unterteilt werden in:

- genetisch (z. B. hypertrophe Kardiomyopathien),
- erworben (z. B. Myokarditis) und
- gemischt (genetisch und erworben; z. B. dilatative Kardiomyopathien) [10].

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist meist charakterisiert durch eine asymmetrische Hypertrophie (Vergrößerung) des linken Ventrikels. Trotz des zu 90 % auftretenden autosomal-dominanten Vererbungsmodus manifestiert sich die Erkrankung häufig erst in der Adoleszenz. Palpitationen (bewusst wahrgenommene ungewöhnliche Herzaktionen, wie z. B. „Herz-pochen“) und Synkopen (Kreislaufkollaps), zunehmende Leistungseinschränkung und Belastungsdyspnoe (Atemnot) sind bei den bis dahin häufig symptomlosen Patienten oft erste Krankheitssymptome. Die hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste Ursache für einen sportassoziierten plötzlichen Herztod bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen unter 35 Jahren [10].

Die Myokarditis beschreibt eine Schädigung der Kardiomyozyten und reicht von einer symptomlosen subklinischen Form, die in der Regel ohne schwere Komplikationen ausheilt über eine akute bis hin zu einer chronischen Form, deren Schädigungen im Herzgewebe aktiv fortbestehen. Die häufigste Ursache der Myokarditis im Kindesalter ist in Nordamerika und Europa eine virale Infektion des Herzmuskels, z. B. durch Enteroviren oder Herpesviren. Im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion kann ein multisystemisches entzündliches Syndrom (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*; PIMS) während und nach der akuten Infektionsphase auftreten. Nicht-virale Ursachen können bakterielle Infektionen (z. B. *Borrelia spp.*) oder Pilzinfektionen sein, aber auch medikamenteninduzierte und autoimmunologische Erkrankungen können eine Myokarditis auslösen [11].

Die **dilatative Kardiomyopathie** (*Dilated Cardiomyopathy*, DCM) ist charakterisiert durch eine Vergrößerung zunächst des linken Ventrikels, im Endstadium auch des rechten Ventrikels, einhergehend mit einer ausgeprägten systolischen Funktionseinschränkung [11]. Die häufigsten Ursachen im Kindesalter sind genetische und postmyokarditische Formen, metabolische Ursachen und andere sekundäre Kardiomyopathien (z. B. aufgrund einer Speicher- [bspw. Hämochromatose] oder Autoimmunerkrankung [bspw. Lupus erythematodes]) [11]. DCM wird meist bereits im Säuglingsalter diagnostiziert und ist eine der Hauptursachen für Herzinsuffizienz bei älteren Kindern. Gleichzeitig ist sie die häufigste Indikation zur Herztransplantation im Kindesalter.

Im Allgemeinen ist die Prognose für Kinder mit Kardiomyopathien grundsätzlich schlechter als für Kinder mit anderen Herzfehlern. Bei ausbleibender Therapie können diese Erkrankungen zu starken Einschränkungen des Lebens bis hin zu einem tödlichen Verlauf führen. Etwa 40–

50 % der Kinder mit Kardiomyopathien versterben bzw. benötigen eine Herztransplantation als Ultima ratio [10, 12].

Aufgrund der vielfältigen Ätiologien manifestiert sich die Herzinsuffizienz klinisch äußerst variabel. Während sich eine Herzinsuffizienz bei vielen CHD durch operative oder interventionelle Behandlung oft kausal frühzeitig verhindern lässt, erfordert eine Herzinsuffizienz bei nur palliativ behandelbaren Herzfehlern ebenso wie bei Kardiomyopathien im Langzeitverlauf eine dauerhafte medikamentöse Therapie.

Symptomatik und Schweregrade der Herzinsuffizienz

Die mangelnde Fähigkeit des Herzens, alle Körperzellen mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, äußert sich symptomatisch und klinisch bei Kindern typischerweise anhand von:

- Tachykardie,
- Gedeihstörung,
- Tachydyspnoe,
- Kardiomegalie,
- Hepatomegalie,
- Verlagerung des Herzspitzenstoßes nach lateral,
- (Lid-) Ödemen,
- Hebemem rechten oder linken Ventrikel und/oder
- Herzgeräuschen, wie z. B. einem 3. Herzton (Galopprrhythmus) [7].

Zusätzlich weist die deutsche S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen darauf hin, dass bei den Symptomen der Herzinsuffizienz bei Kindern altersspezifische Besonderheiten vorliegen. Während für Säuglinge und Kleinkinder häufige Symptome Tachypnoe, Tachykardie, Trinkschwierigkeiten, Schwitzen, Blässe und Gedeihstörungen sind, weisen ältere Kinder und Jugendliche häufig Müdigkeit, Belastungsintoleranz, Dyspnoe, Orthopnoe, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf [7].

Die Symptome der Herzinsuffizienz weisen nicht nur altersspezifische Besonderheiten innerhalb der pädiatrischen Patientenpopulation auf, sondern auch im Vergleich zu den Erwachsenen. Dementsprechend ist die NYHA- (*New York Heart Association*) Klassifikation, wie sie bei Erwachsenen angewendet wird, bei Kindern unzureichend. Für die Einteilung des Schweregrads bei Säuglingen und Kindern wurde 1987 die Klassifikation nach Ross eingeführt und in den darauffolgenden Jahren modifiziert [13-15]. Der modifizierte Ross-Score beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz von Kindern, unterteilt in vier verschiedene Altersgruppen, bezüglich verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (Tabelle 3-1) [7].

Tabelle 3-1: Klassifikation des Schweregrads der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mittels des modifizierten Ross-Scores

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

Diagnose der Herzinsuffizienz

Ausschlaggebend für eine zuverlässige Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz ist – neben dem Vorliegen der oben genannten typischen Symptome und/oder klinischen Anzeichen – die weitere Untersuchung mittels:

- Echokardiografie, Elektrokardiogramm (EKG) und Langzeit-EKG,
- Röntgen-Thorax, Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT),
- Laboruntersuchungen,
- Belastungstests, Spiroergometrie oder 6-Minuten-Gehtest sowie

- ggf. intrakardialer Herzkatheteruntersuchung, wenn die nicht-invasive Diagnostik nicht ausreichend ist [7].

Die transthorakale Echokardiographie wird neben der Primärdiagnose auch zur regelmäßigen Verlaufskontrolle eingesetzt, u. a. zur Einschätzung von Therapieeffekten. Des Weiteren dienen Laborparameter der differentialdiagnostischen Beurteilung, der Detektion von Begleiterkrankungen und der regelmäßigen Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz. So kann neben dem Blutbild, Serumelektrolyten, Kreatinin u. a. das physiologisch inaktive N-terminale Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (*N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*; NT-proBNP) als negativer prädiktiver Herzinsuffizienzmarker bestimmt werden [7].

Insbesondere da die typischen Symptome einer Herzinsuffizienz auch von vielen anderen Erkrankungen ausgelöst werden können, muss die Ursache differentialdiagnostisch abgeklärt und eine Risikostratifizierung vorgenommen werden, um anschließend das weitere therapeutische Vorgehen festzulegen.

Übersicht zu den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten der Herzinsuffizienz

Kinder mit CHD, bei denen eine Herzinsuffizienz nicht kurzfristig durch eine operative oder interventionelle Korrektur ihres Herzfehlers verhindert werden kann, und herzinsuffiziente Kinder aufgrund einer funktionellen oder muskulären Anomalie bedürfen in der Regel einer dauerhaften medikamentösen Therapie.

Ziel der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist heute die Blockade der neurohumoralen Kompensationsmechanismen (für Details zum Wirkmechanismus siehe Modul 2) [1, 7]. Laut der S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen folgt die medikamentöse Therapie im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene mit Herzinsuffizienz [7], wenngleich die wissenschaftliche Datenlage für eine evidenzbasierte Therapie im Vergleich zu den Erwachsenen erheblich geringer ist. Die Therapieziele bei Kindern und Jugendlichen beruhen dementsprechend hauptsächlich auf der Extrapolation der klinischen Studienergebnisse bei Erwachsenen, die gezeigt haben, dass:

- Wirkstoffe, die das neurohumorale System antagonisieren, wie z. B. ACEi oder Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker), aber auch Betarezeptorenblocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, zu einem Überlebensvorteil führen,
- Diuretika zu einer Verbesserung der klinischen Symptome, jedoch nicht zu einer verbesserten Prognose und
- herzwirksame Glykoside zu einer Verbesserung der klinischen Symptome und Verringerung der Krankenhauseinweisungen, jedoch nicht zu einem Überlebensvorteil führen [7].

Entsprechend den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene wird die folgende Reihenfolge der Wirkstoffklassen nach klinischer Symptomatik für die Therapie der herzinsuffizienten Kinder empfohlen (Abbildung 3-1) [7]. Als Erstlinientherapie werden die ACEi bereits im Anfangs-

stadium ohne Symptome empfohlen, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten.

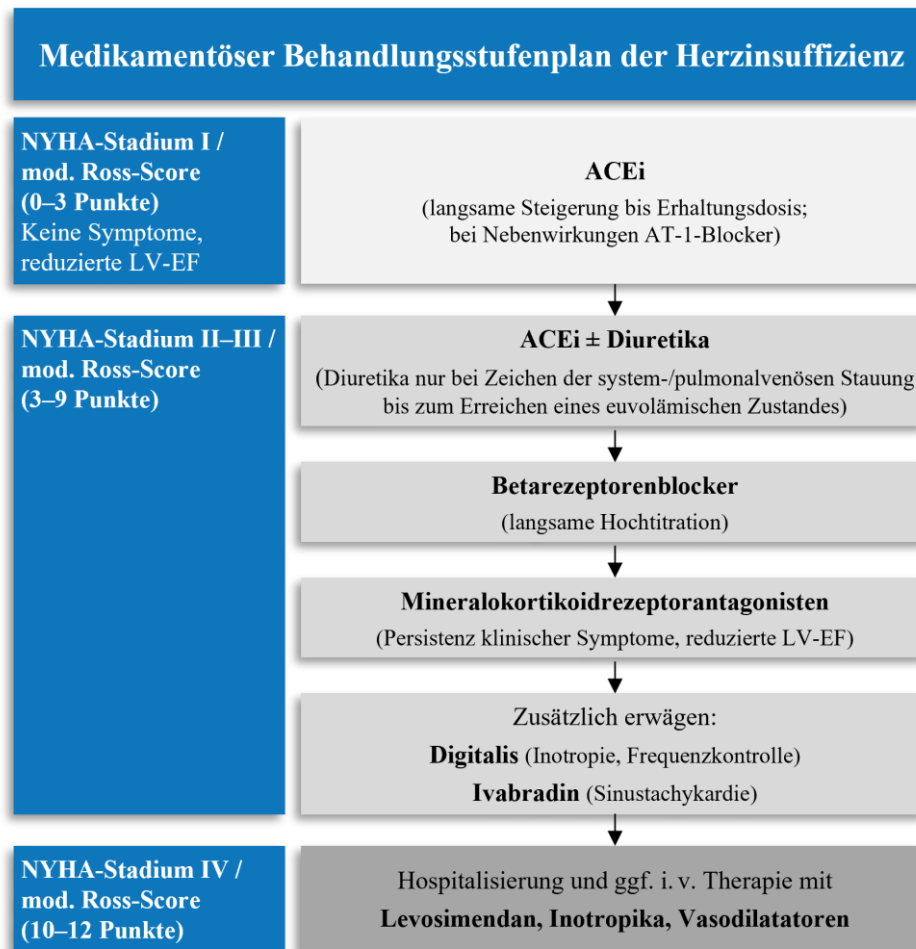


Abbildung 3-1: Flussdiagramm des medikamentösen Behandlungsstufenplans bei herzinsuffizienten Kindern (modifiziert nach [7]).

ACEi: Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (*Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor*); i. v.: intravenös; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: *New York Heart Association*.

ACE-Inhibitoren

ACEi werden als Erstlinientherapie regelhaft für alle Patienten empfohlen [1, 7], auch im Einklang mit der Sicht der EMA [16]. Laut einer Umfrage unter europäischen Ärzten gaben 96 % der Teilnehmer an, dass sie bei symptomatischen DCM-Patienten ACEi als Anfangstherapie verordnen. 91 % der teilnehmenden Ärzte behandeln auch asymptomatische DCM-Patienten mit ACEi und praktisch alle Ärzte (97 %) gaben an, ACEi im Zusammenhang mit CHD zu verordnen [17].

Der Wirkstoff Enalapril (nicht Aqumeldi®) ist zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen zugelassen, wird aber in der deutschen S2k-Leitlinie für chro-

nische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen empfohlen und laut der Umfrage unter europäischen Ärzten ebenfalls verstärkt verordnet [7, 17].

Der medizinische Nutzen von Enalapril (nicht Aqumeldi®) kann aus den mortalitätsbezogenen Outcomestudien SOLVD and CONSENSUS abgeleitet werden [18-20]. Jedoch sind die für Erwachsene entwickelten Fertigarzneimittel in Form relativ hochdosierter Tabletten aus zwei Gründen für Kinder ungeeignet: zum einen können v. a. jüngere Kinder häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zum anderen sind die für die Behandlung von Kindern häufig erforderlichen niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Präparaten nicht realisierbar. Daher ist in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezepturarzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar [21-25].

Entsprechend dem beschriebenen hohen Bedarf nach einem für Kinder geeigneten, sicheren Arzneimittel wurde von der Europäischen Union im Rahmen des *Seventh Framework Programme* das Projekt „*Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents*“ (LENA) gefördert [26]. Ziel dieser von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf koordinierten Forscherinitiative war es, für den von der EMA *Paediatric Working Party* priorisierten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoff Enalapril eine altersgerechte Darreichungsform zu entwickeln, die zur Anwendung bei Kindern ab Geburt bis hin zu Jugendlichen geeignet ist und für die anschließend die erforderlichen klinischen Daten generiert werden, damit Enalapril (Aqumeldi®) in Form einer *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) für die Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt explizit zugelassen wird.

Arzneimittelrechtlich kann der ACEi Captopril als zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 der Fachinformation durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird [27]. Bestätigt wird diese Feststellung durch die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die Captopril bei herzinsuffizienten Kindern ebenfalls als zugelassen ansieht [7]. Der G-BA stimmt dieser Feststellung mittlerweile ebenfalls zu [28]. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada® eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [29, 30]. Allerdings kann bei Captopril (Noyada®), im Gegensatz zu Enalapril (Aqumeldi®) als SMT, nicht unmittelbar von einer guten Akzeptanz und Schmackhaftigkeit ausgegangen werden. Laut Fachinformation fehlen bei Noyada® Geschmacksmaskierungsmittel, somit besteht die Möglichkeit einer Non-Compliance des Patienten. Daher sollte die Compliance kontrolliert werden, um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten [29, 30].

Im Gegensatz zu Captopril gibt es zu den weiteren leitlinienempfohlenen ACEi, Lisinopril und Ramipril, keine Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche in der jeweiligen Fach-

information [31, 32]. Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Lisinopril wird explizit darauf verwiesen, dass die Anwendung von Lisinopril bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen wird [31]. Lisinopril und Ramipril sind arzneimittelrechtlich nicht zur Behandlung von herzinsuffizienten Kindern zugelassen. Weitere ACEi wie Cilazapril, Fosinopril, Perindopril oder Quinapril werden weder in der S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, noch gibt es Dosierungsangaben in der jeweiligen Fachinformation.

Die Umfrage unter europäischen Ärzten bestätigt, dass für die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten entweder Enalapril oder Captopril verordnet werden [17]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V. Die Liste der notwendigen Kinderarzneimittel wurde basierend auf der "*WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th list, 2021*" in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften, den Fachabteilungen des BfArM sowie den Vertretungen im Beirat für Liefer- und Versorgungsempfänger erarbeitet [33].

Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker)

AT-1-Blocker werden sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen herzinsuffizienten Patienten nur empfohlen, wenn ACEi aufgrund von Husten oder Angioödem nicht toleriert werden [1, 7]. In der Indikation Herzinsuffizienz leitet sich die Empfehlung als ACEi-Ersatz ausschließlich aus der Erwachsenentherapie ab und ist nicht durch Studien bei Kindern belegt. Die AT-1-Blocker Losartan, Valsartan und Candesartan sind in der Indikation Hypertonie ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen [7]. Für die Indikation Herzinsuffizienz besteht keine explizite Zulassung.

Betarezeptorenblocker

Der medizinische Nutzen von Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol-succinat) kann aus mortalitätsbezogenen Outcomestudien bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die bereits ACEi und Diuretika erhielten, abgeleitet werden [1]. Betarezeptorenblocker werden für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen *off-label* eingesetzt. Zum Teil besteht eine Zulassung für die Indikation Hypertonie bei Kindern. Propranolol als unspezifischer Betarezeptorenblocker ist in der Indikation Arrhythmien bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

Laut der Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Erwachsenen sollen Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACEi und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden [1].

Bei Kindern ist der Mineralokortikoidrezeptorantagonist Spironolacton als kaliumsparendes Diuretikum zur Therapie von Ödemen und Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen, zugelassen [7, 34]. Für die Indikation Herzinsuffizienz besteht keine explizite Zulassung.

Diuretika

Zur Akuttherapie von kardialen Ödemen bei Patienten, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, gehören Schleifendiuretika wie Furosemid zu den uneingeschränkt empfohlenen Arzneistoffen [1, 7].

Herzwirksame Glykoside

Die herzwirksamen Glykoside Digoxin, Digitoxin, Metildigoxin und β -Acetyldigoxin sind jeweils im Anwendungsgebiet der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion) ab dem 1. Lebensjahr zugelassen [35-38]. Laut der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen kann Digoxin zur Symptomverbesserung bei Kindern mit strukturell normalem Herzen und symptomatischer Herzinsuffizienz unter Kontrolle von Digoxinserumkonzentrationen erwogen werden [7].

Weitere Behandlungsmöglichkeiten bei persistierender Symptomatik

Laut der Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Erwachsenen soll Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACEi (oder AT-1-Blocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen werden. Hierzu gehören die neueren, ausschließlich bei Erwachsenen zugelassenen Wirkstoffe Empagliflozin, Dapagliflozin und Vericiguat, die bisher auch noch keinen Eingang in die pädiatrische Leitlinie gefunden haben.

Der I_f-Kanalinhistor Ivabradin und der Calciumsensitizer Levosimendan werden zwar in der pädiatrischen Leitlinie zur Behandlung von Sinustachykardie oder bei Hospitalisierung erwähnt, es liegen jedoch keine Zulassungen für die Therapie bei Kindern vor.

Seit dem 26. Mai 2023 ist Sacubitril/Valsartan (Entresto®) bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angezeigt [39]. Laut der Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Erwachsenen kann Sacubitril/Valsartan im Austausch mit dem ACEi (bzw. AT-1-Blocker) zur Intensivierung der Therapie erwogen werden [1]. In einer multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie (PANORAMA-HF) bei pädiatrischen Patienten zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan und Enalapril (nicht Aqumeldi®) konnte zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Sacubitril/Valsartan im primären „Global Rank“-Endpunkt gezeigt werden, jedoch zeigten sich vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen bei den sekundären Endpunkten NYHA/Ross-Klassifizierung und PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*)-Score-Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert [39]. Somit ist die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan mit der von Enalapril (nicht Aqumeldi®) vergleichbar. Aufgrund der vor Kurzem erfolgten Zulassung besteht bisher nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.

Weitere nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht regelhaft für alle Patienten in Betracht, individuell kann jedoch eine Indikation zur Durchführung spezieller interventioneller Maßnahmen gegeben sein. Hierunter fallen insbesondere die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) und die Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD), die in Leitlinien empfohlen werden [1, 7, 40] und deren Bedeutung als mögliche Ergänzung zur medikamentösen Therapie auch jeweils vom G-BA (mit Blick auf erwachsene Patienten) festgestellt wurde [41].

Die CRT kann bei Kindern mit Herzinsuffizienz, die eine behandelbare dyssynchrone Kardiomyopathie aufweisen, zum Einsatz kommen, um die Ventrikelfunktion zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verhindern [7]. Eine Optimierung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz soll gemäß Leitlinien im Vorfeld erfolgt sein [7].

Die Implantation eines ICD zur Verhinderung des plötzlichen Herztods ist bei Kindern mit Herzinsuffizienz im Falle lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien angezeigt, welche insbesondere in Verbindung mit Kardiomyopathien, angeborenen Herzfehlern und genetischen Arrhythmiesyndromen auftreten können [40].

Mechanische Kreislaufersatzverfahren und die Möglichkeit der Herztransplantation werden an dieser Stelle nicht näher betrachtet, da davon ausgegangen wird, dass diese nur für Patienten angezeigt sind, für die eine (alleinige) medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nicht mehr in Frage kommt und die somit nicht dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Enalapril (Aqumeldi®) entsprechen.

Einen Sonderfall stellen Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern dar, da für diese Kinder eine kausale Therapie, d. h. invasive Eingriffe zur Korrektur des Herzfehlers und/oder zur Verbesserung der Hämodynamik, im Vordergrund steht [7, 42], sodass eine alleinige medikamentöse Therapie nicht dauerhaft sachgerecht ist. Dem hier relevanten Anwendungsgebiet sind diese Kinder dennoch zuzurechnen, solange bis zum Zeitpunkt des invasiven Eingriffs eine Indikation für eine medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz besteht; zudem gegebenenfalls auch bei weiter bestehender Herzinsuffizienz oder Erforderlichkeit der medikamentösen Entlastung des Herzens nach oder zwischen mehreren invasiven Prozeduren.

Charakterisierung der Zielpopulation

Enalapril (Aqumeldi®) wurde im Rahmen der PUMA gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“ [43].

Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi®) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi®) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird [1, 7,

43, 44]. ACEi wie Enalapril (Aqumeldi[®]) werden regelhaft für alle herzinsuffizienten Patienten mit oder ohne Symptome als Erstlinientherapie empfohlen [1, 7]. Jedoch stand bisher keine kindgerechte und zugelassene Darreichungsform von Enalapril zur Verfügung. In der klinischen Praxis ist die kindgerechte Darreichungsform von Enalapril (Aqumeldi[®]) mit niedriger Wirkstärke insbesondere für jüngere Kinder (0–5 Jahre), die häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen, relevant [45].

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.

Die pädiatrische Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung mit erhöhter Mortalitätsrate im Vergleich zu Kindern ohne Herzinsuffizienz, aber auch im Vergleich zu Erwachsenen mit Herzinsuffizienz [2, 9, 46-48]. Sie bedarf regelhaft einer dauerhaften medikamentösen Therapie oft bereits im frühen Kindesalter. Umso wichtiger sind eine kindgerechte Darreichungsform und eine gute Verträglichkeit mit unbedenklichem Sicherheitsprofil, da es andernfalls zu Problemen mit der Therapieadhärenz und/oder zu hohen Raten an Therapieabbrüchen kommen kann. In der klinischen Praxis ist die kindgerechte Darreichungsform von mit niedriger Wirkstärke insbesondere für jüngere Kinder (0–5 Jahre), die häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen, relevant [45].

Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Fertigarzneimitteln in einer kindgerechten Darreichungsform, die im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurden, sodass eine sichere und wirksame Dosierung für Kinder möglich ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Enalapril (Aqumeldi[®])

Der vorwiegende *off-label-use* im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz basiert hauptsächlich auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend fehlen Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, da in der Regel keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern vorliegen, wie es beispielsweise für ACEi in Übersichtsartikeln betont wird [49-51]. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten

unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann [22].

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

Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind für Kinder ungeeignet: Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar. In der Konsequenz ist in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezeptur-arzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar [21-25].

Im Gegensatz zu Tabletten zerfallen Schmelztabletten (SMT) bereits in der Mundhöhle und müssen nicht als Ganzes hinuntergeschluckt werden. Ein weiterer großer Nutzen der SMT ist, dass sie eine präzise Dosistitration erlauben, die insbesondere für die empfohlene langsame Hochtitation von einer Anfangsdosis auf eine Erhaltungsdosis vorteilhaft ist [45].

Enalapril (Aqumeldi®) als SMT adressiert den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel, das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. Somit liegt erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril vor, mit einer geprüften sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt.

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.

Vorbetrachtungen zur Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz

Obwohl es zahlreiche epidemiologische Erhebungen zur Herzinsuffizienz bei Erwachsenen gibt, liegen nur begrenzt Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen vor.

Die pädiatrische Herzinsuffizienz unterscheidet sich von der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen primär in der Ätiologie. Im Gegensatz zu den Erwachsenen, bei denen die häufigste Erkrankungsursache eine koronare Herzkrankheit oder Hypertonie ist, ist bei Kindern häufig ein angeborener Herzfehler (*Congenital Heart Defects*, CHD) die zugrundeliegende Ursache. In Deutschland werden jährlich mehr als 8.500 Kinder mit Herzfehlern geboren. Die Schätzung von 8 pro 1.000 Lebendgeburten wird allgemein als bester Näherungswert akzeptiert [8]. Heute erreichen aufgrund der verbesserten diagnostischen, medikamentösen, operativen und interventionellen Möglichkeiten mehr als 90 % dieser Patienten das Erwachsenenalter [9].

Ebenfalls kann aufgrund der heutigen verbesserten potenziell kurativen Prozeduren bei vielen Kindern mit CHD eine weitgehende oder vollständige Normalisierung der Herzfunktion erreicht werden. Oft kommt der medikamentösen Therapie nur eine überbrückende Funktion zu, um das Kind bis zur Durchführung von bzw. zwischen mehreren operativen und interventionellen Prozeduren zu stabilisieren. Die alleinige Diagnose CHD führt daher nicht zwangsläufig zu einer chronischen Herzinsuffizienz.

Kinder mit CHD, bei denen eine Herzinsuffizienz nicht durch eine operative oder interventionelle Korrektur ihres Herzfehlers verhindert werden kann, und Kinder mit Herzinsuffizienz aufgrund einer funktionellen oder muskulären Anomalie benötigen in der Regel eine dauerhafte medikamentöse Therapie.

Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus publizierten Daten

In einer der wenigen epidemiologischen Studie bei Kindern in Deutschland wurde die Häufigkeit der Herzinsuffizienz – speziell bei Vorliegen einer Herzerkrankung – unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnosen einer Herzerkrankung, deren Verlauf sowie Dauer und Prognose untersucht [52]: Sommers *et al.* erfassten retrospektiv anhand der stationären (und der nachfolgenden ambulanten) Akten der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen alle Kinder und Patienten, die in den Jahren 1989–1998 unter einer der folgenden kardiologischen Diagnosegruppen stationär behandelt wurden: angeborene und erworbene Herzfehler, Kardiomyopathien, Rhythmusstörungen, arterielle und pulmonale Hypertonie und sonstige kardiovaskuläre Fehlbildungen. Die eigentliche Diagnose einer Herzinsuffizienz erfolgte über die dokumentierten Symptome (Tachydyspnoe, Trink- und Gedeihstörung, Leistungsschwäche, Stauungssymptomatik), und der Beginn und das Ende der Herzinsuffizienz (insbesondere in der postoperativen Phase) wurden über das An- und Absetzen einer medikamentösen Therapie mit ACEi und/oder Diuretika und/oder Digitalis definiert. Ausgeschlossen wurden andererseits Patienten mit Diuretikatherapie bei Niereninsuffizienz oder bronchopulmonaler Dysplasie und Patienten mit einer ACEi-Therapie bei Hypertonie. Während des 10-jährigen Beobachtungszeitraums fungierten als Bezugsgruppe für herzinsuffiziente Kinder sowohl die Kinder mit einer kardiologischen Diagnose (1.755 herzkrankte Kinder) als auch alle stationär aufgenommenen Kinder der Kinderklinik unabhängig von ihrer Diagnose (25.227 stationär aufgenommene Kinder) [52]. Als Prävalenz wurde die Zahl herzinsuffizienter Patienten an einem Stichtag in einer definierten Bevölkerung bestimmt, als jährliche Inzidenz die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr und als kumulative Inzidenz die Zahl der Neuerkrankungen über 10 Jahre hinweg.

Von den 1.755 herzkranken Kindern mit unterschiedlichen kardiologischen Diagnosen wurden im 10-jährigen Beobachtungszeitraum 587 Kinder mindestens einmal herzinsuffizient. Damit ergibt sich eine kumulative Inzidenz von 334 auf 1.000 herzkranken Kinder und 23,3 auf 1.000 stationär aufgenommene Kinder. Die jährliche Inzidenz der Herzinsuffizienz blieb über die Jahre hinweg relativ gleich bei $263,1 \pm 33,36$ auf 1.000 herzkranken Kinder und $18,21 \pm 2,16$ auf 1.000 stationär aufgenommene Kinder. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wurde mit 279 auf 1.000 herzkranken und 17,3 auf 1.000 stationäre Kinder angegeben.

Die Herzinsuffizienz trat zu 70,6 % im 1. Lebensjahr auf und dauerte durchschnittlich 15 Monate (Minimum: 1 Tag; Maximum: 20 Jahre). Bei 73 % der Kinder dauerte die Herzinsuffizienz höchstens 1 Jahr.

CHD war bei 507 (86,4 %) von insgesamt 587 herzinsuffizienten Kinder die zugrundeliegende Ursache. Bei 411 (78 %) der CHD-Patienten endete die Herzinsuffizienz mit einem operativen oder interventionellen Eingriff. Einige dieser Kinder ($n = 176$) litten vorübergehend postoperativ noch an einer Herzinsuffizienz bzw. erhielten entsprechende Medikamente auch noch postoperativ.

Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum starben insgesamt 111 der 1.755 herzkranken Kinder (6,3 %). Ca. 73 % ($n = 81$) der Todesfälle traten bei Kindern mit Zeichen einer chronischen oder akuten Herzinsuffizienz ein (4,6 % der herzkranken Kinder bzw. 13,8 % der herzinsuffizienten Kinder). Etwa 18 % ($n = 20$) der Todesfälle traten im zeitlichen Anschluss an einen operativen oder interventionellen Eingriff ein. Ca. 67 % der Todesfälle ereigneten sich im 1. Lebensjahr, bei Patienten mit CHD sogar 71 %. Von 1.297 Kindern mit CHD verstarben 80 (6,2 %).

In dieser retrospektiven epidemiologischen Studie von Sommers *et al.* wurde erstmals in einem großen Kollektiv von 1.755 Kindern mit Herzerkrankungen der Kinderklinik Essen die Prävalenz (279 auf 1.000 herzkranken Kinder) und kumulative Inzidenz (334 auf 1.000 herzkranken Kinder) der Herzinsuffizienz bestimmt. Damit ist die Herzinsuffizienz bei Kindern insgesamt selten, spielt aber eine entscheidende Rolle für das Schicksal des Kindes. Für die Übertragung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland müssen jedoch wesentliche Limitationen betrachtet werden. Die Studie wurde in einer Universitätsklinik in Deutschland durchgeführt und bezieht sich auf Daten von 1989–1998. Bei den Daten aus dem Krankenhausarchiv zeigen sich Datenlücken im 10-jährigen Beobachtungszeitraum (z. B. aufgrund von Ortswechsel der Familie, Änderungen der Klinikzuweisung). Bei einigen der stationär aufgenommenen Kinder fehlen die ambulanten Verläufe, aber auch die Dokumentation der Herzinsuffizienzsymptome ist lückenhaft. Andererseits kommt die Schwerpunktfunction der Klinik mit großem Zuweisungsgebiet hinzu, weshalb anzunehmen ist, dass auch Patienten, die nicht primär in der Universitätsklinik Essen diagnostiziert wurden, von anderen Krankenhäusern zur Behandlung überwiesen wurden. Laut Sommers *et al.* ergab sich daher u. a. ein 7-facher Anteil der Kinder mit CHD bei den stationär aufgenommenen Kindern (1.297 von 25.227 Kindern [51 %]) im Vergleich zur normalen Bevölkerung (7 %) [52]. Daher kann im Allgemeinen davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Kindern in der Gesamtbevölkerung wesentlich niedriger sind und eher bei einem Siebtel des errechneten

Inzidenz-/Prävalenzwerte liegen. Weitere Angaben zur Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung und somit auf den deutschen Versorgungskontext fehlen jedoch.

Mit einem ähnlichen methodischen Ansatz wurde eine prospektive epidemiologische Studie in Belgien mit einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum bis März 2006 durchgeführt [53]. Massin *et al.* indexierten konsekutiv alle pädiatrischen Patienten (0–16 Jahre) mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung, die primär innerhalb des 10-jährigen Beobachtungszeitraums im Krankenhaus CHR Citadelle (University of Liège) in Liège, Belgium diagnostiziert wurden. Unter ihnen wurden die Patienten identifiziert, die eine Herzinsuffizienz außerhalb der Neugeborenenperiode und außerhalb des postoperativen Zeitraums hatten, sofern ein kardiovaskulärer Eingriff erforderlich war. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz erfolgte über die typischen Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit des Herzens und der Beginn und das Ende der Herzinsuffizienz wurden über das An- und Absetzen einer medikamentösen Therapie definiert [53].

Von den 1.196 herzkranken Kindern mit unterschiedlichen kardiologischen Diagnosen wurden im 10-jährigen Beobachtungszeitraum 124 (10,4 %) Kinder herzinsuffizient. Damit ergibt sich eine kumulative Inzidenz von 104 auf 1.000 herzkranken Kinder. Die Herzinsuffizienz trat zu 58,1 % ($n = 72$) im 1. Lebensjahr auf und dauerte durchschnittlich $11,2 \pm 24$ Monate (Median: 3 Monate). CHD war bei 64 (51,6 %) von insgesamt 124 herzinsuffizienten Kindern die zugrundeliegende Ursache. Bei 56 (87,5 %) der 64 CHD-Patienten endete die Herzinsuffizienz mit einem operativen oder interventionellen Eingriff. Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum starben insgesamt 14 der 1.196 herzkranken Kinder (1,2 %) bzw. 14 der 124 herzinsuffizienten Kindern (11,3 %). Von 64 Kindern mit CHD verstarben 3 (4,7 %) [53].

Die epidemiologischen Studien aus Deutschland und Belgien sind aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik und Auswertungszeiträume nur begrenzt vergleichbar. In der Zusammenschau der in beiden Studien berichteten Ergebnisse zeigt sich jedoch, dass die Herzinsuffizienz bei Kindern *per se* eher selten ist und vor allem im 1. Lebensjahr, mit einer durchschnittlichen Dauer von 11,2–15 Monaten, auftritt. Die häufigste zugrundeliegende Ursache der Herzinsuffizienz ist CHD. Bei 78–87,5 % der CHD-Patienten konnte die Herzinsuffizienz durch einen operativen oder interventionellen Eingriff beendet werden. Die kumulative Inzidenz der Herzinsuffizienz lag bei 104–334 auf 1.000 herzkranken Kinder. Im 10-jährigen Beobachtungszeitraum ergab sich bei Vorliegen von Herzinsuffizienzsymptomen eine Gesamtmortalität bei herzkranken Kindern von 1,2–4,6 % und bei herzinsuffizienten Kindern von 11,3–13,8 %. Die Mortalität bei Kindern mit CHD lag bei 4,7–6,2 %.

Laut des deutschen Herzberichts von 2022 ist die alters- und geschlechtsstandardisierte Mortalitätsrate der CHD seit den 90er-Jahren rückläufig und unduliert seit 2011 auf konstant niedrigem Niveau um 0,6 bis 0,8 [9]. Gemäß Krankenhausdiagnosen und Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes lag die Zahl der Gestorbenen im Jahr 2021 bei 606 (2,4 %) von 24.900 vollstationär behandelten Patienten mit CHD. Insbesondere in der Gruppe der Säuglinge und Kinder mit CHD ist es bei in etwa gleichbleibender Inzidenz in den vergangenen 30 Jahren zu einer Abnahme der Sterblichkeit gekommen. Die Ursache liegt

sicherlich in den verbesserten diagnostischen, medikamentösen, operativen und interventionellen Möglichkeiten [9].

Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland aus GKV-Routinedatenanalyse

Die beschriebenen epidemiologischen Studien sind aufgrund der methodischen Limitationen, Aktualität und der fehlenden Übertragbarkeit auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur begrenzt geeignet um die Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz und darauffolgend die Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) in Deutschland herzuleiten. Daher wurde eigens für das vorliegende Nutzendossier eine Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) bei der Gesundheitsforen Leipzig GmbH in Auftrag gegeben [54].

Die Gesundheitsforen Leipzig GmbH betreibt die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB). Die Analysedatenbank enthält anonymisierte Abrechnungsinformationen verschiedener Krankenkassen von mehr als 3,5 Mio. GKV-Versicherten im Zeitraum von 2013 bis 2021.

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse werden in diesem Abschnitt die Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz dargestellt und den Ergebnissen der epidemiologischen Studien gegenübergestellt.

Methodik

Grundlage für die Analyse bilden die Berichtsjahre 2013–2021. Zunächst werden die minderjährigen Vollversicherten (< 18 Jahre) ermittelt, die im Berichtsjahr mindestens eine stationäre Diagnose oder eine gesicherte ambulante Diagnose (M1Q) für die ausgewählten Herzerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz gemäß ICD-10-Codes entsprechend der Tabelle 3-2 erhalten haben. Patienten, die im Analysezeitraum versterben, werden dabei nicht von der Analyse ausgeschlossen. Ausgegeben werden zunächst Anzahl und Anteil der prävalenten Patienten stratifiziert nach Alter. Zusätzlich werden inzidente Patienten ermittelt. Inzidente Patienten müssen zusätzlich ein vollbeobachtbares und diagnosefreies Vorjahr aufweisen. Patienten unter einem Jahr gelten als vollbeobachtet. Ausgegeben werden Anzahl und Anteil der inzidenten Patienten stratifiziert nach Alter.

Tabelle 3-2: GKV-Routinedatenanalyse: ICD-10-Codes

Diagnosegruppe	ICD-10-Code	Bezeichnung
I. Herzinsuffizienz	I50	Herzinsuffizienz
II. Angeborene Herzfehler	Q20	Angeborene Fehlbildungen der Herzhöhlen und verbindender Strukturen
	Q21	Angeborene Fehlbildungen der Herzsepten
	Q22	Angeborene Fehlbildungen der Pulmonal- und der Trikuspidalklappe
	Q23	Angeborene Fehlbildungen der Aorten- und der Mitralklappe
	Q24	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Herzens

Diagnosegruppe	ICD-10-Code	Bezeichnung
	Q25	Angeborene Fehlbildungen der großen Arterien
	Q26	Angeborene Fehlbildungen der großen Venen
	Q27	Sonstige angeborene Fehlbildungen des peripheren Gefäßsystems
	Q28	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems
III. Kardiomyopathie	I42	Kardiomyopathie
	I43	Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	I44	Atrioventrikulärer Block und Linksschenkelblock
	I45	Sonstige kardiale Erregungsleitungsstörungen
IV. Perinatal	P29	Kardiovaskuläre Krankheiten mit Ursprung in der Perinatalperiode
V. Rheumatische Herzkrankheiten	I05	Rheumatische Mitralklappenkrankheiten
	I06	Rheumatische Aortenklappenkrankheiten
	I07	Rheumatische Trikuspidalklappenkrankheiten
	I08	Krankheiten der Mitrals- und Aortenklappe, kombiniert
	I09	Rheumatische Myokarditis
VI. Pulmonal	I27	Sonstige pulmonale Herzkrankheiten
VII. Nicht-rheumatische/Pulmonalklappenkrankheiten	I34	Nicht-rheumatische Mitralklappenkrankheiten
	I35	Nicht-rheumatische Aortenklappenkrankheiten
	I36	Nicht-rheumatische Trikuspidalklappenstenose
	I37	Pulmonalklappenkrankheiten

Im zweiten Schritt zur Bestimmung der herzinsuffizienten Kinder wird zusätzlich zur bestehenden Diagnose mindestens eine Verordnung ausgewählter Arzneimittel entsprechend der Tabelle 3-3 innerhalb des jeweiligen Berichtsjahres vorausgesetzt. Die ausgewählten Arzneimittel entsprechen den Leitlinienempfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [7].

Eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt auf Basis der Datenbank GENESIS-Online des Statistischen Bundesamtes.

Dargestellt werden jeweils das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der Jahresprävalenzen aus den 9 Berichtsjahren (2013–2021) bzw. der Jahresinzidenzen aus den 8 Berichtsjahren (2014–2021).

Tabelle 3-3: GKV-Routinedatenanalyse: ATC-Codes der leitlinienempfohlenen Wirkstoffe (inklusive *off-label-use*)

Wirkstoffklasse	ATC-Code	Wirkstoff
I. ACEi	C09AA02, C09BA02, C09BA22, C09BB02, C09BB06	Enalapril und Enalapril in Kombination
	C09AA01, C09BA01, C09BA21	Captopril und Captopril in Kombination
	C09AA03, C09BA03, C09BA23	Lisinopril und Lisinopril in Kombination
	C09AA05, C09BA05, C09BA25, C09BB05, C09BB07, C10BX06, C09BX03, C10BX18	Ramipril und Ramipril in Kombination
	C09AA07, C09BA07, C09BA27	Benazepril und Benazepril in Kombination
II. Diuretika	C03CA01, C03EB01	Furosemid und Furosemid in Kombination
	C03CA04	Torasemid und Torasemid in Kombination
	C03AA03, C09XA52, C03EA01, C09XA54	Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazid in Kombination
III. Betarezeptorenblocker	C07AB02, C07BB02, C07FB02, C07CB02, C07FX05	Metoprololsuccinat und Metoprololsuccinat in Kombination
	C07AB07, C07FB07, C07BB07, C07FX04	Bisoprolol und Bisoprolol in Kombination
	C07AA05	Propranolol und Propranolol in Kombination
	C07AG02	Carvedilol und Carvedilol in Kombination
IV. Mineralokortikoidrezeptorantagonisten	C03DA01	Spironolacton und Spironolacton in Kombination
	C03DA04	Eplerenon und Eplerenon in Kombination
V. Herzwirksame Glykoside	C01AA04	Digoxin und Digoxin in Kombination
VI. AT-1-Blocker	C09CA06, C09DA06, C09DB07, C09DA26	Candesartan und Candesartan in Kombination
	C09CA01, C09DA01, C09DA21, C09DB06	Losartan und Losartan in Kombination
	C09CA03, C09DB01, C09DX01, C09DA23, C09DA03, C09DX04	Valsartan und Valsartan in Kombination
VII. Sonstige Wirkstoffe	C01EB17	Ivabradin und Ivabradin in Kombination

Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

Die Datenbasis der GKV-Routinedatenanalyse beruht auf durchschnittlich 540.090 minderjährigen Vollversicherten (0–17 Jahre) in der DADB pro Berichtsjahr [54]. Auf Basis der Datenbank GENESIS-Online des Statistischen Bundesamtes wurde alters- und geschlechtsstandardisiert die Anzahl der Minderjährigen in der deutschen Gesamtbevölkerung auf durchschnittlich 13.489.352 hochgerechnet [54].

Jahresinzidenz der Herzerkrankungen

Die durchschnittliche Jahresinzidenz an Herzerkrankungen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können, lag in den Berichtsjahren 2014–2021 nach alters- und geschlechtsstandardisierter Hochrechnung bei durchschnittlich 122.259 (± 3.350) Kindern in Deutschland. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung der Minderjährigen in Deutschland liegt die Jahresinzidenzrate bei 0,9 % ($\pm 0,03$ %).

Sowohl die Jahresinzidenz als auch die Inzidenzrate von 2014–2021 liegen auf einem stabilen Niveau mit einer Standardabweichung von weniger als 3 %. Im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen bei Kindern, wie z. B. Adipositas, ist dementsprechend bei Herzerkrankungen bzw. Herzinsuffizienz mit keinem maßgeblichen Anstieg zu rechnen. Da keine sonstigen Anhaltspunkte für eine sich signifikant ändernde Inzidenz vorliegen, wird auf weitere detaillierte Auswertungen im vorliegenden Nutzendossier verzichtet.

Jahresprävalenz der Herzinsuffizienz

Zur Bestimmung der Jahresprävalenz werden im 1. Schritt alle minderjährigen Vollversicherten mit einer Diagnose für Herzinsuffizienz oder einer Herzerkrankung, die zur Herzinsuffizienz führen kann, in der DADB erfasst und anschließend alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Anzahl der Minderjährigen in Deutschland hochgerechnet.

Von den 540.090 minderjährigen Vollversicherten in der DADB wiesen 12.777 mindestens eine der in Tabelle 3-2 aufgeführten Diagnosen auf. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung entspricht dies 318.863 Patienten mit insgesamt 385.037 Diagnosen.

Lediglich 1,4 % der Diagnosen sind direkt als Herzinsuffizienz (Diagnosegruppe I) kodiert. Bei 67,9 % der Diagnosen liegt eine CHD (Diagnosegruppe II) und bei 6,9 % eine Kardiomyopathie vor (Diagnosegruppe III).

Im 2. Schritt werden die minderjährigen Vollversicherten mit mindestens einer entsprechenden Diagnose auf das Vorliegen mindestens einer Verordnung einer der leitlinienkonformen Therapieoptionen für Herzinsuffizienz untersucht (siehe Tabelle 3-3).

Bei 368 der 12.777 minderjährigen herzkranken Vollversicherten in der DADB lag eine solche Verordnung vor. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung entspricht dies **9.234 \pm 926 herzinsuffizienten Patienten** im Alter von 0–17 Jahren.

Vergleich der Prävalenz und kumulativen Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz aus publizierten Daten mit denen der GKV-Routinedatenanalyse

Im Vergleich zu den epidemiologischen Studien aus Deutschland und Belgien, bei denen die kumulative Inzidenz bei 104–334 herzinsuffizienten auf 1.000 herzkrankte Patienten lag [52, 53], liegt die Prävalenz in der GKV-Routinedatenanalyse bei 29 herzinsuffizienten auf 1.000 herzkrankte Patienten.

Ausschlaggebend für die 3,6–11,5-fach niedrigere Prävalenz ist mutmaßlich die im Hinblick auf diagnostische, medikamentöse, operative und interventionelle Möglichkeiten maßgeblich verbesserte Versorgung der Patienten, insbesondere bei Kindern mit CHD. Laut des deutschen Herzberichts von 2022 ist die Mortalitätsrate der CHD seit den 90er-Jahren rückläufig und unduliert erst seit 2011 auf konstant niedrigem Niveau [9]. Vergleichbar mit der rückläufigen Mortalität ist auch mit einer rückläufigen kumulativen Inzidenz/Prävalenz der Herzinsuffizienz zwischen den Bezugsjahren 2013–2021 der GKV-Routinedatenanalyse und den Studien von 1989–1998 bzw. 1997–2006 zu rechnen. Hinzu kommt die Überschätzung der kumulativen Inzidenz aufgrund der Schwerpunktfunktion der betrachteten Universitätskliniken und den daraus folgenden erhöhten Zuweisungen. Laut Sommers *et al.* lag bereits ein 7-facher Anteil an Kindern mit CHD bei den stationär aufgenommenen Kindern (1.297 von 25.227 Kindern [51 %]) im Vergleich zur normalen Bevölkerung (7 ‰) vor [52].

Die Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz aus der GKV-Routinedatenanalyse sind daher plausibel und die Schätzung der Prävalenz kann als insgesamt valide bewertet werden.

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.

Im vorliegenden Nutzendossier wird von einer derzeit stabilen Prävalenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz ausgegangen. In den Berichtsjahren 2013–2021 der GKV-Routinedatenanalyse liegt die Jahresprävalenz der Herzinsuffizienz durchschnittlich bei 9.234 ± 926 . Auf den ersten Blick deutet sich ein leichter Anstieg insbesondere in den Jahren 2019–2021 an, der jedoch mit den Corona-/COVID-19-Jahren als auch mit einem leichten Anstieg in der Geburtenrate in Deutschland korreliert (Tabelle 3-4). Mit einer wesentlichen Änderung der Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre ist demnach nicht zu rechnen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-4: Prävalenzrate der Herzinsuffizienz bei Patienten im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland in den Berichtsjahren 2013–2021

Berichtsjahr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	MW
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a (0–17 Jahren) (×1000)	13.076	13.112	13.326	13.470	13.538	13.597	13.678	13.744	13.863	13.489
Anzahl der herzinsuffizienten Kinder ^b (0–17 Jahren)	7.903	9.103	8.193	9.002	9.101	8.869	9.877	10.458	10.601	9.234
Prävalenzrate (in %)	0,060	0,069	0,061	0,067	0,067	0,065	0,072	0,076	0,076	0,068
a: Quelle: [55]. b: Quelle: [54]. MW: Mittelwert										

Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose der Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland

Berichtsjahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a (0–17 Jahren) (×1000)	14.234,7– 14.245,4	14.355,5– 14.391,5	14.438,3– 14.509,9	14.488,5– 14.605,8	14.518,1– 14.690,8	14.552,4– 14.790,6	14.560,8– 14.873,1
Anzahl der herzinsuffizienten Kinder ^b (0–17 Jahren)	9.744– 9.752	9.827– 9.852	9.884– 9.933	9.918– 9.998	9.938– 10.057	9.962– 10.125	9.968– 10.181
a: Die Spanne der minderjährigen Gesamtbevölkerung in Deutschland ergibt sich aus der Variante „Niedrige Geburtenhäufigkeit“ und „Hohe Geburtenhäufigkeit“ der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (GENESIS-Online) [56]. b: Unter Annahme einer konstanten Prävalenz von 0,068 %.							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Enalapril (Aqumeldi®)	0–5 Jahre: 483 (435–532) (0–17 Jahre: 3.464 [3.117–3.810])	0–5 Jahre: 422 (380–465) (0–17 Jahre: 3.026 [2.724–3.329])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Vorbetrachtungen zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Im vorliegenden Nutzendossier wird auf Basis der oben beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse die Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) hergeleitet. Enalapril gehört zu den ACEi. ACEi werden regelhaft für alle herzinsuffizienten Patienten mit oder ohne Symptome als Erstlinientherapie empfohlen, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (siehe Abbildung 3-1) [1, 7]. Eine Umfrage unter europäischen Ärzten bestätigt, dass für die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten entweder Enalapril oder Captopril verordnet wird [17]. Laut dieser Umfrage gaben 96 % der Teilnehmer an, dass sie bei symptomatischen DCM-Patienten ACEi als Anfangstherapie verordnen. 91 % der teilnehmenden Ärzten behandeln auch asymptomatische DCM-Patienten mit ACEi und praktisch alle Ärzte (97 %) gaben an, ACEi im Zusammenhang mit CHD zu verordnen [17].

Enalapril (Aqumeldi®) ist zugelassen zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“ [43]. Demzufolge besteht die Population laut Anwendungsgebiet und leitlinienkonformer Behandlung aus pädiatrischen Patienten (0–17 Jahre) mit symptomatischer oder asymptomatischer Herzinsuffizienz, für die eine Therapie mit einem ACEi angezeigt ist. In der klinischen Praxis ist die kindgerechte Darreichungsform von Enalapril (Aqumeldi®) mit niedriger Wirkstärke insbesondere für jüngere Kinder (0–5 Jahre), die häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen, relevant [45]. Die Zielpopulation für Enalapril (Aqumeldi®) bezieht sich dementsprechend auf herzinsuffiziente

Kinder im Alter von 0–5 Jahren, die noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können.

Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland aus der GKV-Routinedatenanalyse

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden alle minderjährigen Vollversicherten mit mindestens einer Diagnose für Herzinsuffizienz oder für eine Herzerkrankung, die zur Herzinsuffizienz führen kann (siehe Tabelle 3-2), und mit zusätzlich mindestens einer Verordnung eines ACEi (siehe Tabelle 3-3, Wirkstoffgruppe I) in der DABD erfasst und anschließend alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Anzahl der Minderjährigen in Deutschland hochgerechnet [54].

Gemäß Modulvorlage soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de) [57]. Da innerhalb dieser Quelle jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, werden die Auswertungen zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich des Bundesamts für Soziale Sicherung herangezogen. Mit Hilfe der Auswertungen „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021“ lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter von 0–17 Jahren aufweisen. Die für die Altersgruppen von 1–17 Jahren und für Männer und Frauen separat dokumentierten Versichertentage werden jeweils durch 365 dividiert und anschließend aufsummiert. Für das Alter 0 werden die Versichertentage durch 183 dividiert und ebenfalls hinzuaddiert [58].

Auf Basis dessen lässt sich der Anteil der minderjährigen Versicherten in der GKV in den Berichtsjahren 2013–2021 auf durchschnittlich 11.788.677 bestimmen. Die Anzahl der Minderjährigen in der deutschen Gesamtbevölkerung, bezogen auf den gleichen Zeitraum, betrug durchschnittlich 13.489.352 (vgl. Tabelle 3-4; [55]). Somit liegt der Anteil der GKV-versicherten Minderjährigen in Deutschland bei durchschnittlich 87,4 %.

Um Unsicherheiten abzubilden, wird zusätzlich eine Spanne von ± 10 % angegeben.

Von den 12.777 minderjährigen herzkranken Vollversicherten in der DABD wiesen 138 eine Verordnung für ACEi auf. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung entspricht dies 3.464 (3.117–3.810) herzinsuffizienten Patienten im Alter von 0–17 Jahren unter ACEi-Therapie. Bei den jüngeren Patienten liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bei **483 (435–532) herzinsuffizienten Patienten im Alter von 0–5 Jahren unter ACEi-Therapie**. Bei einem 87,4%igen Anteil von GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung entspricht dies 3.026 (2.724–3.329) herzinsuffizienten Patienten in der GKV im Alter von 0–17 Jahren unter ACEi-Therapie bzw. **422 (380–465) herzinsuffizienten Patienten in der GKV im Alter von 0–5 Jahren unter ACEi-Therapie**.

Unsicherheiten in der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Unsicherheiten ergeben sich naturgemäß durch die Einschränkung auf eine bestimmte Diagnosegruppe nach ICD-10. Fehldokumentationen bzw. -klassifikationen, im Zuge derer

eine Herzerkrankung/Herzinsuffizienz nicht als solche erkannt wird, sind dabei ebenso wenig auszuschließen wie eine fälschlicherweise dokumentierte Herzerkrankung/Herzinsuffizienz. Die Auswertung der Diagnose nach M1Q-Prinzip kann zu einer Überschätzung führen. Andererseits kann die Auswertung der medikamentösen Therapien möglicherweise zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen, da nicht auszuschließen ist, dass Patienten unterversorgt bzw. nicht ausreichend therapiert sind. Um diesen Unsicherheiten zu begegnen, werden die Daten unter Angabe einer Spanne von $\pm 10\%$ dargestellt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 ($\pm 10\%$)
Enalapril (Aqumeldi®)	Herzinsuffiziente Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre	Nicht quantifizierbar	0–5 Jahre: 422 (380–465) (0–17 Jahre: 3.026 [2.724–3.329])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht in vollem Umfang der hergeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Enalapril (Aqumeldi®). Die Herleitung der Patientenzahl ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

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.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs wurden Quellen aus einer orientierenden Literaturrecherche entnommen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) gesucht. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz entnommen.

Zur Herleitung der Prävalenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt. Die Suche wurde im November 2023 aktualisiert. Für das vorliegende Nutzendossier wurde eigens eine Analyse von Routinedaten der GKV bei der Gesundheitsforen Leipzig GmbH in Auftrag gegeben. Als Quellen für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der minderjährigen gesetzlich Krankenversicherten wurden die Datenbank GENESIS-Online des Statistischen Bundesamtes und die Auswertung „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021“ des Bundesamts für Soziale Sicherung herangezogen.

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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz –

- Langfassung. Version 4.0. [Zugriff: 07.02.2024].
URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
2. Das BB (2018): Current State of Pediatric Heart Failure. *Children*; 5(7):88.
 3. Hsu DT, Pearson GD (2009): Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*; 2(1):63-70.
 4. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. (2013): Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*; 29(12):1535-52.
 5. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. (2014): The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *ISHLT Guidelines*; 33(9):888-909.
 6. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. (2017): Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*; 58(4):303-12.
 7. Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0061_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
 8. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. (2011): Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*; 58(21):2241-7.
 9. Deutsche Herzstiftung (2023): Deutscher Herzbericht 2022. [Zugriff: 14.11.2023]. URL: <https://herzstiftung.de/system/files/2023-09/DHB22-Herzbericht-2022.pdf>.
 10. Dittrich S, Klaassen S, Kandolf R, Doenst T, Sieverding L (2012): LL 28 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Primäre Kardiomyopathien. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/18-LL-Primaere-Kardiomyopathien.pdf>.
 11. Paul T, Klingel K, Tschöpe C, Bertram H, Seidel F (2022): S2k-Leitlinie Myokarditis Im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/DGPK_LL_Myokarditis_final_nach_Vorstand_08-22_003.pdf.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): HTA-Bericht zur psychologischen Begleitung von Kindern mit Herzerkrankung [Zugriff: 29.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ht20-02_psychologische-begleitung-von-kindern-mit-herzerkrankung_hta-bericht_v1-0.pdf.
 13. Lärer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. (2002): Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J*; 143(5):916-22.
 14. Ross RD (2012): The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatric Cardiology*; 33(8):1295-300.
 15. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S (1987): Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*; 59(8):911-4.
 16. European Medicines Agency (EMA) (2011): Report on the Expert Group Meeting of Paediatric Heart Failure, London 29 November 2010. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/report-expert-group-meeting-paediatric-heart-failure-london-29-november-2010_en.pdf.

17. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, et al. (2019): Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatrics Open*; 3(1):e000365 1-12.
18. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*; 325(5):293-302.
19. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN (1992): Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 327(10):685-91.
20. The Consensus Trial Study Group (1987): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*; 316(23):1429-35.
21. Balan S, Hassali MA, Mak VSL (2015): Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 80(6):1269-80.
22. Male C, Neubert A, Grytli H, Gradwohl C, Strommer B, Lagler FB, et al. (2022): Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 170(3):207-16.
23. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. (2013): Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*; 13:81.
24. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M (2011): Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*; 67(1):26-32.
25. European Medicines Agency (EMA) (2004): Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf.
26. LENA consortium (2019): Project Final Report - LENA (Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents) - EU Grant Agreement FP7 - 602295. [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://cordis.europa.eu/docs/results/602/602295/final1-lena-602295-final-report-publishable-summary-v1-0.pdf>.
27. AbZ-Pharma GmbH (1995): Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre). [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10019/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_TrG.pdf.
29. ETHYPHARM (2022): Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
30. ETHYPHARM (2022): Noyada 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
31. AbZ-Pharma GmbH (2000): Lisinopril AbZ Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. AbZ-Pharma GmbH (2004): Ramipril AbZ Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V gem. Bekanntmachung BAnz AT 11.01.2024 B5 vom 11.01.2024. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/ALBVVG/_node.html.
34. Esteve Pharmaceuticals GmbH (1996): Aldactone[®] 25; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Aspen Pharma Trading Limited (1978): Lenoxin[®] Tabletten; Lenoxin[®] Liquidum; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Merck Healthcare Germany GmbH (1980): Digimerck[®]; Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Stand: Februar 2022. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
37. mibe GmbH Arzneimittel (1985): Novodigal[®] 0,2 mg Tabletten; Novodigal[®] mite 0,1 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Esteve Pharmaceuticals GmbH (1971): Lanitop[®]; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Novartis Europharm Limited (2015): Entresto[®] Granulat zur Entnahme aus Kapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Janoušek J, Ruschewski W, Paul T (2019): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes - Indikationen zur ICD Therapie [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/2019_04_10_Beschluss_LL-ICD-04-04-2019_2_.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). In der Fassung vom 20. März 2014; zuletzt geändert am 20. Juli 2023. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3267/DMP-A-RL_2023-07-20_iK-2023-10-01.pdf.
42. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. (2016): Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease. *Circulation*; 133(8):770-801.
43. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Organon Healthcare GmbH (1995): XANEF[®]; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. European Medicines Agency (EMA) (2006): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.
46. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. (2018): Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*; 39(3):415-36.

47. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. (2012): Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*; 18(6):459-70.
48. Wittlieb-Weber CA, Lin KY, Zaoutis TE, O'Connor MJ, Gerald K, Paridon SM, et al. (2015): Pediatric Versus Adult Cardiomyopathy and Heart Failure Related Hospitalizations: A Value-Based Analysis. *Journal of Cardiac Failure*; 21(1):76-82.
49. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M, Male C, Lagler FB, Walsh J, et al. (2020): Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discovery Today*; 25(11):1957-70.
50. Momma K (2006): ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Paediatr Drugs*; 8(1):55-69.
51. Faisal M, Cawello W, Laeer S, LENA Consortium (2021): Clinical Pharmacokinetics of Enalapril and Enalaprilat in Pediatric Patients-A Systematic Review. *Front Pediatr*; 9(611322):1-9.
52. Sommers C, Nagel BHP, Neudorf U, Schmaltz AA (2005): Herzinsuffizienz im Kindesalter. *Herz*; 30(7):652-62.
53. Massin MM, Astadicko I, Dessy H (2008): Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*; 31(8):388-91.
54. Proveca Pharma Limited (2023): Auswertung der von Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in Deutschland anhand der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB).
55. Statistisches Bundesamt (2023): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
56. Statistisches Bundesamt (2023): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 07.09.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/beta/statistic/12421/details>.
57. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
58. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (2021): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

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.

Vorbetrachtungen zu den Therapiekosten bei der pädiatrischen Herzinsuffizienz

In Abschnitt 3.3 sollen die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®) sowie die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt werden.

Am 13. Oktober 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-192 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“ bestimmt [1]. In den Abschnitten 3.1 und 3.2.1 werden mögliche Komparatoren innerhalb dieser zVT benannt und nähergehend betrachtet. Wie dort erörtert, ergibt sich unter Berücksichtigung aller Aspekte, wie den Leitlinienempfehlungen, der Versorgungssituation und dem Zulassungsstatus im Anwendungsgebiet, aus der Gruppe der ACEi einzig Captopril als Komparator. Der G-BA stimmt dieser Feststellung ebenfalls zu [2]. Die weiteren vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Substanzklassen der zVT, wie Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker), Betarezeptorenblocker, Diuretika, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und herzwirksame Glykoside, werden patientenindividuell als Add-on-Therapie zu ACEi gegeben und sind somit nicht Bestandteil der hier dargestellten Kosten der zVT.

Fertigarzneimittel in Form von hochdosierten Tabletten sind für Kinder grundsätzlich ungeeignet: Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten häufig nicht realisierbar. Es ist davon auszugehen, dass pädiatrische Patienten in der klinischen Praxis mit einer kindgerechten Darreichungsform versorgt werden. Eine Umstellung auf Tabletten erfolgt, sobald eine zuverlässige Versorgung sichergestellt werden kann. Das heißt, es ist mit den verfügbaren Wirkstärken eine entsprechend dem Gewicht des Patienten wirkstoffgenaue Verordnung möglich und der pädiatrische Patient kann die Tabletten sicher schlucken [3]. Das Alter, in dem der Patient dazu in der Lage ist, ist dabei patientenindividuell unterschiedlich. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Kinder mit entsprechender Unterstützung und Training im Alter von ca. 6 Jahren in der Lage sind, feste Darreichungsformen von regulärer Größe einzunehmen, wobei die Größe von Tabletten und Kapseln so klein wie möglich gehalten werden sollte [3].

Laut Fachinformation ist das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztablette (SMT) ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren zugelassen [4]. In der klinischen Praxis ist Enalapril (Aqumeldi®) jedoch nur für diejenigen Patienten relevant, die auf eine kindgerechte Darreichungsform angewiesen sind. Um die gesamte Zielpopulation abzubilden, werden daher mehrere Altersgruppen dargestellt. Die Altersgruppen der Neugeborenen (0 Monate) und der Kinder (5 Jahre) bilden dabei die untere bzw. die obere Altersspanne der pädiatrischen Patienten ab, die, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, regelhaft noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen. Die Gruppe der 17-Jährigen reflektiert die obere Altersspanne der Zulassung und bildet somit die obere Kostenspanne derjenigen Patienten, die generell auf leicht einzunehmende Darreichungsformen angewiesen sind, wie z. B. einige Patienten mit einer Muskeldystrophie oder Trisomie 21.

Mit dem Fertigarzneimittel Noyada® ist seit Mai 2023 ebenfalls eine kindgerechte Darreichungsform für den Wirkstoff Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [5, 6]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®), jedoch keine anderen Fertigarzneimittel mit Wirkstoff Captopril, stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V [7]. Folglich ist davon auszugehen, dass eine alternative Versorgung der Zielpopulation von Enalapril (Aqumeldi®), also Patienten mit Herzinsuffizienz ab der Geburt bis zu einem Alter von unter 18 Jahren, die auf eine leicht einzunehmende Darreichungsform angewiesen sind, ausschließlich mit Captopril in Form von Noyada® erfolgen würde.

Das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) ist als SMT in der Wirkstärke 0,25 mg verfügbar. Der pharmazeutische Unternehmer plant voraussichtlich im vierten Quartal 2024 zusätzlich eine zweite Wirkstärke (1 mg) in Deutschland auf den Markt zu bringen. Hierdurch wird die Versorgung der meisten pädiatrischen Patienten verbessert, da sie eine geringere Anzahl an SMTs einnehmen müssen. So kann sich bereits für Neugeborene die Anzahl einzunehmender SMTs verringern. Daher werden für Enalapril (Aqumeldi®) ergänzend der Verbrauch und die Therapiekosten für die Versorgungssituation nach der Markteinführung der 1-mg-Wirkstärke dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3.1). 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 3-8: 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				
Enalapril (Aqumeldi®)	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Kontinuierlich: 0,15 bis 0,3 mg/kg _{KG} (maximal 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen ^a	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Captopril (Noyada®)	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Kontinuierlich: 2 bis 3 mg/kg _{KG} (maximal 150 mg) täglich in 3 Einzeldosen ^b	365	1
a: Gemäß der Fachinformation von Enalapril (Aqumeldi®) [4] b: Gemäß der Fachinformation von Captopril (Noyada®) und der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [5, 6, 8] kg _{KG} : Kilogramm Körpergewicht				
<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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Enalapril (Aqumeldi®)

Enalapril (Aqumeldi®) ist zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis zu einem Alter von unter 18 Jahren indiziert [4]. Gemäß der aktuellen Fachinformation beträgt die

empfohlene Anfangsdosis von Enalapril (Aqumeldi®) 0,01 bis 0,04 mg/kg Körpergewicht (kg_{KG}) täglich, während als Erhaltungstherapie eine Dosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg_{KG} täglich bei einer maximalen Dosis von 20 mg, in einer oder in zwei getrennten Dosen, empfohlen wird [4]. Die Dosis soll dabei patientenindividuell angepasst werden. Gemäß Fachinformation liegt keine maximale Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®) vor, sodass von einer kontinuierlichen Behandlung mit einer täglichen Einnahme auszugehen ist, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Hieraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Captopril

Laut Fachinformation beträgt die Anfangsdosis von Captopril ca. 0,3 mg/kg_{KG} [5, 6]. Neugeborene sollen lediglich 0,15 mg/kg_{KG} als Anfangsdosis erhalten. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern und Jugendlichen dreimal täglich verabreicht. Dosis und Dosierungsintervall sollen jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. In der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen wird neben der Anfangsdosis von 0,15 mg/kg_{KG} eine Erhaltungsdosis von 2 bis 3 mg/kg_{KG} in drei Einzeldosen angegeben [8]. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis im Rahmen des französischen Early-Access-Programms von Noyada® betrug zum Zeitpunkt der Zulassung in Frankreich 2,2 mg/kg_{KG}/Tag und lag damit innerhalb der von der S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen empfohlenen Spanne [9]. Die maximale Dosis beträgt 150 mg pro Tag [5, 6, 8]. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde eine kontinuierliche Dauerbehandlung angenommen. Diese wurde rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Hieraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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			
Enalapril (Aqumeldi®)	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Kontinuierlich: 0,15 bis 0,3 mg/kg _{KG} (maximal 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen ^a	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Captopril (Noyada®)	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Kontinuierlich: 2 bis 3 mg/kg _{KG} (maximal 150 mg) täglich in 3 Einzeldosen ^b	365
<p>a: Gemäß der Fachinformation von Enalapril (Aqumeldi®) [4]</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Captopril (Noyada®) und der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [5, 6, 8]</p> <p>kg_{KG}: Kilogramm Körpergewicht</p>			
<p><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></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage 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				
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelz-tabletten	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg) ^a	365	1× täglich: ^c 0,50 mg bis 1,00 mg ^d (2 bis 4 Tabletten à 0,25 mg)	182,50 mg bis 365,00 mg (730 bis 1.460 Tabletten à 0,25 mg)
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg) ^b	365	1× täglich: ^c 3,00 mg bis 6,25 mg ^e (12 bis 25 Tabletten à 0,25 mg)	1.095,00 mg bis 2.281,25 mg (4.380 bis 9.125 Tabletten à 0,25 mg)
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg) ^b	365	1× täglich: ^c 10,00 mg bis 20,00 mg ^f (40 bis 80 Tabletten à 0,25 mg)	3.650,00 mg bis 7.300,00 mg (14.600 bis 29.200 Tabletten à 0,25 mg)
Zu bewertendes Arzneimittel nach Markteinführung der 1-mg-SMT				
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelz-tabletten	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg) ^a	365	1× täglich: ^c 0,50 mg bis 1 mg ^d (2 Tabletten à 0,25 mg bis 1 Tablette à 1 mg)	182,50 mg bis 365 mg (730 Tabletten à 0,25 mg bis 365 Tabletten à 1 mg)
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg) ^b	365	1× täglich: ^c 3 mg bis 6,25 mg ^e (3 Tabletten à 1 mg bis 6 Tabletten à 1 mg und 1 Tablette à 0,25 mg)	1.095 mg bis 2.281,25 mg (1.095 Tabletten à 1 mg bis 2.190 Tabletten à 1 mg und 365 Tabletten à 0,25 mg)
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg) ^b	365	1× täglich: ^c 10 mg bis 20 mg ^f (10 bis 20 Tabletten à 1 mg)	3.650 mg bis 7.300 mg (3.650 Tabletten à 1 mg bis 7.300 Tabletten à 1 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Captopril (Noyada®) <i>Lösung zum Einnehmen</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg) ^a	365	3× täglich: ^g 2,30 mg bis 3,45 mg ^h (2,30 ml bis 3,45 ml à 5 mg/5 ml)	2.518,50 mg bis 3.777,75 mg (2.518,50 ml bis 3.777,75 ml à 5 mg/5 ml)
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg) ^b	365	3× täglich: ^g 14 mg bis 21 mg ⁱ (2,8 ml bis 4,2 ml à 25 mg/5 ml)	15.330 mg bis 22.995 mg (3.066,0 ml bis 4.599,0 ml à 25 mg/5 ml)
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg) ^b	365	3× täglich: ^g 45 mg bis 50 mg ^j (9,0 ml bis 10,0 ml à 25 mg/5 ml)	49.275 mg bis 54.750 mg (9.855,0 ml bis 10.950,0 ml à 25 mg/5 ml)
<p>a: Körpergewicht basierend auf der KiGGS-Studie [10] b: Körpergewicht entsprechend dem Mikrozensus 2017 [11] c: Entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Verfahren zu Sacubitril/Valsartan [2] d: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Enalapril (Tagesdosis: 0,52–1,04 mg in 1 Einzeldosis) e: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Enalapril (Tagesdosis: 3,12–6,24 mg in 1 Einzeldosis) f: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Enalapril (Tagesdosis: 10,05–20,00 mg in 1 Einzeldosis) g: Es wird eine gleichmäßige Aufteilung der Tagesdosis auf die Einzeldosen angenommen h: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Captopril (2,31–3,46 mg, Tagesdosis: 6,92–10,38 mg in 3 Einzeldosen) unter Berücksichtigung der Dosierstufen i: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Captopril (13,9–20,8 mg, Tagesdosis: 41,6–62,4 mg in 3 Einzeldosen) unter Berücksichtigung der Dosierstufen j: Genaueste Abbildung der angestrebten Einzeldosis Captopril (44,7–50 mg, Tagesdosis: 134,0–150 mg in 3 Einzeldosen) unter Berücksichtigung der Dosierstufen</p> <p>SMT: Schmelztabletten</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Die Bestimmung des Jahresverbrauchs erfolgte anhand der in Tabelle 3-8 gemachten Angaben zur Dosierung und Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Arzneimittels, welche im Fall des Wirkstoffs Enalapril (Aqumeldi®) auf dessen Fachinformation und im Fall des Wirkstoffs Captopril auf der Fachinformation von Noyada® sowie der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen beruhen [5, 6, 8].

Sowohl Enalapril (Aqumeldi®) als auch Captopril werden patientenindividuell in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird für die Darstellung des Verbrauchs von einem durchschnittlichen Standardpatienten anhand einer repräsentativen Statistik ausgegangen. Zur Darstellung dieses Standardpatienten wurde für die Neugeborenen (0 Monate) der Durchschnitt des medianen Körpergewichtes von männlichen und des medianen Körpergewichtes von weiblichen Neugeborenen entsprechend den Daten der KiGGS-Studie gebildet und zugrunde gelegt [10]. Für Kinder (5 Jahre) und Jugendliche (17 Jahre) wurde die Erhebung des Mikrozensus 2017 zum geschlechtsunspezifischen durchschnittlichen Körpergewicht herangezogen [11].

Die angestrebte tägliche Dosis in Milligramm ergibt sich folglich aus der Multiplikation der in Tabelle 3-8 gelisteten täglichen Dosis (siehe Behandlungsmodus) mit dem ermittelten altersspezifischen Körpergewicht. Diese Dosis ist adäquat durch die Wahl eines Präparates mit geeigneter Wirkstärke abzubilden. Für die Arzneimittel wurde jeweils die Wirkstärke bzw. Kombination von Wirkstärken angesetzt, welche die minimale bzw. maximale Einzelgabe am genauesten abbildet.

Wie in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 dargestellt, wird sowohl für den Wirkstoff Enalapril als auch für den Wirkstoff Captopril eine patientenindividuelle Dosierung auf Grundlage einer Dosierungsspanne empfohlen. Dementsprechend ergeben sich in Tabelle 3-10 jeweils Spannen für den Verbrauch pro Gabe. Die Genauigkeit des Verbrauchs entspricht den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Zu bewertendes Arzneimittel: Enalapril (Aqumeldi®)

Die empfohlene Erhaltungsdosis für Enalapril (Aqumeldi®) beträgt laut Fachinformation 0,15 bis 0,3 mg/kg_{KG} (maximal 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen [4]. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Verfahren zu Sacubitril/Valsartan wird eine einmal tägliche Gabe supponiert [2]. Für Neugeborene mit einem Körpergewicht von 3,46 kg entspricht dies einer angestrebten täglichen Dosis von 0,52 bis 1,04 mg. Enalapril (Aqumeldi®) ist in einer Wirkstärke von 0,25 mg je SMT verfügbar. Eine einmal tägliche Gabe von jeweils zwei SMT à 0,25 mg bis vier SMT à 0,25 mg (entsprechend 0,50 mg bis 1,00 mg pro Behandlungstag) setzt folglich die angestrebte Dosis am adäquatesten um. Hieraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 730 bis 1.460 SMT à 0,25 mg bzw. 182,50 mg bis 365,00 mg.

Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 5 Jahren beträgt 20,8 kg. Hieraus ergibt sich eine einmal tägliche Gabe von 3,00 mg (12 SMT à 0,25 mg) bis 6,25 mg (25 SMT à 0,25 mg) mit einem entsprechenden Jahresverbrauch von 1.095,00 mg (4.380 SMT à 0,25 mg) bis 2.281,25 mg (9.125 SMT à 0,25 mg).

Analog liegt der Bedarf von Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und einem Körpergewicht von 67 kg bei einmal täglich 10,00 mg (40 SMT à 0,25 mg) bis 20,00 mg (80 SMT à 0,25 mg). Der Jahresverbrauch beträgt 3.650,00 mg (14.600 SMT à 0,25 mg) bis 7.300,00 mg (29.200 SMT à 0,25 mg).

Zu bewertendes Arzneimittel: Enalapril (Aqumeldi®) nach Markteinführung der 1-mg-SMT

Der pharmazeutische Unternehmer plant zusätzlich zu den 0,25-mg-SMT voraussichtlich im vierten Quartal 2024 eine zweite Wirkstärke (1 mg) auf den deutschen Markt zu bringen. Dies wird eine einfachere Versorgung der pädiatrischen Patienten ermöglichen, da sie hierdurch weniger SMTs einnehmen müssen. So würde sich der tägliche Verbrauch der 5-Jährigen in der unteren Spanne (einmal täglich 3,00 mg) von 12 SMT (à 0,25 mg) auf 3 SMT (3 SMT à 1 mg) und in der oberen Spanne (einmal täglich 6,25 mg) von 25 SMT (à 0,25 mg) auf 7 SMT (6 SMT à 1 mg und 1 SMT à 0,25 mg) reduzieren. Entsprechende Logik gilt auch für den Verbrauch der Neugeborenen und der Jugendlichen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Erhaltungsdosis von Captopril beträgt 2 bis 3 mg/kg_{KG} täglich verteilt auf drei Einzeldosen (siehe Tabelle 3-8). Dementsprechend ergibt sich für Neugeborene (0 Monate) eine angestrebte Dosierungsspanne von dreimal täglich 2,31 bis 3,46 mg. Für Kinder (5 Jahre) beträgt die Dosierungsspanne 13,9 bis 20,8 mg dreimal täglich und für Jugendliche (17 Jahre) 44,7 bis 50 mg dreimal täglich.

Für Captopril ist mit der Fertigarzneimittellösung zum Einnehmen Noyada® seit Mai 2023 eine kindgerechte Darreichungsform in den Konzentrationen 5 mg/5 ml und 25 mg/5 ml auf dem deutschen Markt verfügbar. Die niedriger konzentrierte 5-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen wird mit einer 1-ml- und einer 5-ml-Spritze als Applikationshilfe geliefert und kann mit der 1-ml-Spritze minimal in Zwischenstufen zu je 0,05 ml dosiert werden. Die höher konzentrierte 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen wird mit einer 5-ml-Spritze (dosierbar in Zwischenstufen zu je 0,2 ml) und einem 30-ml-Messbecher (Zwischenstufen zu je 1 ml) geliefert.

Für Neugeborene ergibt sich unter Berücksichtigung der dosierbaren Zwischenstufen folglich eine dreimal tägliche Gabe von 2,30 bis 3,45 ml der 5-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen (= 2,30 bis 3,45 mg) und somit ein Verbrauch an 5-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen von 6,90 ml bis 10,35 ml pro Behandlungstag bzw. von 2.518,50 bis 3.777,75 ml pro Jahr.

Kinder im Alter von 5 Jahren können sowohl mit der 5-mg/5-ml- als auch mit der 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen versorgt werden. Als konservative Schätzung wird in Tabelle 3-10 und der folgenden Kostendarstellung die höher konzentrierte 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen angesetzt. Gleichwohl wäre ein entsprechend höherer Verbrauch der 5-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen möglich. Für die angestrebte Dosierungsspanne (13,9 bis 20,8 mg dreimal täglich) ergibt sich eine dreimal tägliche Gabe von 2,8 bis 4,2 ml der 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen (= 14 bis 21 mg). Dementsprechend beträgt der Verbrauch an 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen 8,4 bis 12,6 ml pro Behandlungstag bzw. 3.066,0 bis 4.599,0 ml pro Jahr.

Für Jugendliche im Alter von 17 Jahren ergibt sich unter Berücksichtigung der maximalen Tagesdosis (150 mg) eine dreimal tägliche Gabe von 9,0 bis 10,0 ml der 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen (= 45 bis 50 mg). Dementsprechend beträgt der Verbrauch an 25-mg/5-ml-Lösung zum Einnehmen 27,0 bis 30,0 ml pro Behandlungstag bzw. 9.855,0 bis 10.950,0 ml pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelztabletten	AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten, 100 Stück, PZN: 18437022, AVP: 141,54 €	132,33 € [2,00 €; 7,21 €]
Zu bewertendes Arzneimittel, zusätzlich nach Markteinführung der 1-mg-SMT		
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelztabletten	AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten, 100 Stück, PZN: 18437045, AVP: 270,51 €	254,16 € [2,00 €; 14,35 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)		
Captopril (Noyada®) Lösung zum Einnehmen	NOYADA 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen, 100 ml, PZN: 17627358, AVP: 150,40 €	141,80 € [2,00 €; 6,60 €]
	NOYADA 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen, 100 ml, PZN: 17627364, AVP: 165,56 €	156,24 € [2,00 €; 7,32 €]
<p>a: Lauer-Taxe vom 15.02.2024 bzw. eigene Angaben für Aqumeldi®</p> <p>b: Die Rabatte werden wie folgt angegebenen: [Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V]. Gemäß Listung in der Lauer-Taxe fallen für die hier aufgeführten Arzneimittel keine Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V an.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis, PZN: Pharmazentralnummer, SMT: Schmelztabletten</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Für die Berechnung der Kosten werden in Tabelle 3-11 die Apothekenverkaufspreise (AVP, inklusive 19 % Umsatzsteuer) des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sowohl mit als auch ohne Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel basieren auf den Abgabepreisen des pharmazeutischen Unternehmers (AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten: 103,00 €; AQUMELDI 1 mg Schmelztabletten: 205,00 €). Die Preisinformationen und die jeweiligen Rabatte für die Arzneimittel der zVT wurden der Lauer-Taxe vom 15.02.2024 entnommen.

Für die Ermittlung der Kosten der zVT wurden nur Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt, welche in der Lauer-Taxe gelistet waren und sich im Verkehr befanden. Packungen, die nicht im Vertrieb waren, nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen waren oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen.

Von den in §§ 130, 130a SGB V gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten sind folgende Rabatte bei den dargestellten Arzneimitteln anzuwenden und wurden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel; 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (sogenannter Generikarabatt, 10 %).

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt. Der Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V fiel gemäß Listung in der Lauer-Taxe für keines der Arzneimittel an.

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten Preise bildeten die Basis für alle weiteren Berechnungen.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch (Tabelle 3-10) und den jeweiligen Arzneimittelkosten (Tabelle 3-11) ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Schmelztabletten bzw. Milliliter) pro Packung.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Enalapril (Aqumeldi®) <i>Schmelztabletten</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	AQUMELDI 0,25 mg SMT, 100 Stück, PZN: 18437022, AVP: 141,54 €	132,33 €	730 bis 1.460 SMT à 0,25 mg (7,3 bis 14,6 PCK à 0,25 mg)	966,01 € bis 1.932,02 €	
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)			4.380 bis 9.125 SMT à 0,25 mg (43,8 bis 91,3 PCK à 0,25 mg)	5.796,05 € bis 12.075,11 €	
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)			14.600 bis 29.200 SMT à 0,25 mg (146,0 bis 292,0 PCK à 0,25 mg)	19.320,18 € bis 38.640,36 €	
Zu bewertendes Arzneimittel nach Markteinführung der 1-mg-SMT						
Enalapril (Aqumeldi®) <i>Schmelztabletten</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	AQUMELDI 0,25 mg SMT, 100 Stück, PZN: 18437022, AVP: 141,54 €	132,33 €	730 SMT à 0,25 mg bis 365 SMT à 1 mg (7,3 PCK à 0,25 mg bis 3,7 PCK à 1 mg)	927,68 € ^d bis 966,01 € ^e	
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)	AQUMELDI 1 mg SMT, 100 Stück, PZN: 18437045, AVP: 270,51 €		254,16 €	1.095 SMT à 1 mg bis 2.190 SMT à 1 mg und 365 SMT à 0,25 mg (11,0 PCK à 1 mg bis 21,9 PCK à 1 mg und 3,7 PCK à 0,25 mg)	2.783,05 € bis 6.049,10 €
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)				3.650 bis 7.300 SMT à 1 mg (36,5 bis 73,0 PCK à 1 mg)	9.276,84 € bis 18.553,68 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)					
Captopril (Noyada®) <i>Lösung zum Einnehmen</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	NOYADA 5 mg/5 ml LSE, 100 ml, PZN: 17627358 AVP: 150,40 €	141,80 €	2.518,50 ml bis 3.777,75 ml LSE à 5 mg/5 ml (25,2 bis 37,8 PCK à 5 mg/5 ml)	3.571,23 € bis 5.356,85 €
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)	NOYADA 25 mg/5 ml LSE, 100 ml PZN: 17627364 AVP: 165,56 €	156,24 €	3.066,0 ml bis 4.599,0 ml LSE à 25 mg/5 ml (30,7 bis 46,0 PCK à 25 mg/5 ml)	4.790,32 € bis 7.185,48 €
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)			9.855,0 ml bis 10.950,0 ml LSE à 25 mg/5 ml (98,6 bis 109,5 PCK à 25 mg/5 ml)	15.397,45 € bis 17.108,28 €
<p>a: Vergleiche Tabelle 3-11</p> <p>b: Vergleiche Tabelle 3-10</p> <p>c: Die Darstellung der Anzahl von Packungen erfolgt jeweils gerundet auf eine Nachkommastelle. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wird jedoch die ungerundete Anzahl an Packungen zugrunde gelegt.</p> <p>d: Kosten für die obere Dosisspanne</p> <p>e: Kosten für die untere Dosisspanne</p> <p>LSE: Lösung zum Einnehmen, PCK: Packungen, PZN: Pharmaziezentralnummer, SMT: Schmelztabletten</p>					

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 3-13 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 3.1). 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 3-13: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelztabletten	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Captopril (Noyada®) Lösung zum Einnehmen	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®) und des Wirkstoffs der zVT (Captopril) ergeben sich Routine-Untersuchungen als GKV-Leistungen, wie z. B. die Bestimmung des Serumkreatinins [4-6]. Allerdings bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Daher sind die Kosten nicht zu berücksichtigen und werden dementsprechend nicht gesondert dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen darzustellen.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enalapril (Aqumeldi®) Schmelztabletten	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Captopril (Noyada®) Lösung zum Einnehmen	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enalapril (Aqumeldi®) <i>Schmelztabletten</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	966,01 €– 1.932,02 €	—	—	966,01 €– 1.932,02 €
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)	5.796,05 €– 12.075,11 €	—	—	5.796,05 €– 12.075,11 €
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)	19.320,18 €– 38.640,36 €	—	—	19.320,18 €– 38.640,36 €
Zu bewertendes Arzneimittel nach Markteinführung der 1-mg-SMT					
Enalapril (Aqumeldi®) <i>Schmelztabletten</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	927,68 €– 966,01 €	—	—	927,68 €– 966,01 €
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)	2.783,05 €– 6.049,10 €	—	—	2.783,05 €– 6.049,10 €
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)	9.276,84 €– 18.553,68 €	—	—	9.276,84 €– 18.553,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)					
Captopril (Noyada®) <i>Lösung zum Einnehmen</i>	Neugeborene (0 Monate / 3,46 kg)	3.571,23 €– 5.356,85 €	—	—	3.571,23 €– 5.356,85 €
	Kinder (5 Jahre / 20,8 kg)	4.790,32 €– 7.185,48 €	—	—	4.790,32 €– 7.185,48 €
	Jugendliche (17 Jahre / 67,0 kg)	15.397,45 €– 17.108,28 €	—	—	15.397,45 €– 17.108,28 €
SMT: Schmelztabletten					

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.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Enalapril (Aqumeldi®) ist zugelassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre [4]. Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi®) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi®) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird [4, 8, 12, 13].

ACEi wie Enalapril und Captopril werden regelhaft für alle herzinsuffizienten Patienten mit oder ohne Symptome als Erstlinientherapie empfohlen [8, 12]. Ob ein ACEi einem anderen überlegen ist, lässt sich aus den durchgeführten mortalitätsbezogenen Outcomestudien bei Erwachsenen nicht ableiten. Allgemein geht man von einem Klasseneffekt bei ACEi aus [12].

Abgesehen von Enalapril (Aqumeldi®) kann arzneimittelrechtlich jedoch nur Captopril als zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 der Fachinformation durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird [14]. Bestätigt wird diese Feststellung durch die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die Captopril bei herzinsuffizienten Kindern ebenfalls als zugelassen ansieht [8]. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada® eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar [5, 6].

In einer Umfrage unter europäischen Ärzten zeigte sich, dass für die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten entweder Enalapril oder Captopril verordnet werden [15]. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada®) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V [7].

Die Herleitung der Zielpopulation der herzinsuffizienten Patienten unter ACEi-Therapie im Alter von 0–17 Jahren ergab 3.026 (2.724–3.329) Patienten in der GKV. Davon sind **422 (380–465)** herzinsuffiziente Patienten unter ACEi-Therapie im Alter von 0–5 Jahren. Es wird erwartet, dass bei den herzinsuffizienten Kindern im Alter von 0–5 Jahren Enalapril (Aqumeldi®) einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnehmen wird, während bei älteren Kindern und Jugendlichen, die Tabletten von regulärer Größe bereits schlucken können, Enalapril (Aqumeldi®) nur wenig bis gar nicht verordnet werden wird.

Hinzu kommt, dass die versorgungsrelevante Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder, die für eine Therapie mit einem ACEi infrage kommen und noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können, sich auf die kindgerechten Darreichungsformen von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT und Captopril (Noyada®) als Lösung aufteilen werden. Es ist daher mit geringeren Versorgungsanteilen zu rechnen,

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation:

- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels oder einen anderen ACEi,
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACEi-Therapie,
- erbliches oder idiopathisches Angioödem,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester,
- die gleichzeitige Anwendung von Enalapril (Aqumeldi®) mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion,
- die Kombination mit Sacubitril/Valsartan (ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Inhibitor enthält) aufgrund des erhöhten Risikos für ein Angioödem und
- Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung [4].

Es ist mit geringen Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu rechnen.

Therapieabbrüche

Es liegen keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen unter einer Enalapril (Aqumeldi®)-Therapie bei Kindern im Alter von 0–17 Jahren mit Herzinsuffizienz vor. Näherungsweise kann die Rate der Therapieabbrüche aus den Studien WP08–10 hergezogen werden, auch wenn die Übertragbarkeit auf den täglichen Versorgungsalltag fraglich ist. In den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien lag die Abbruchrate zwischen 4,3 % (WP09) und 12,5 % (WP08). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war der Widerruf des Einverständnisses aufgrund der hohen Belastung durch die Blutentnahmen und der häufigen Studienvisiten. Es ist daher nur mit geringen Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen zu rechnen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt üblicherweise im ambulanten Versorgungsbereich. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

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.

Die im Abschnitt 3.2.4 hergeleitete GKV-Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Aufgrund der mittlerweile verfügbaren weiteren Therapieoption in

kindgerechter Darreichungsform (Noyada[®]) wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil der Zielpopulation für die Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi[®]) infrage kommen. Die im Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient werden daher in der Versorgungsrealität nicht für die gesamte hergeleitete GKV-Zielpopulation erwartet.

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.

Die Angaben zur zVT beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-192 und den Erörterungen in den Abschnitten 3.1 und 3.2.1 [1].

Im Anwendungsgebiet („Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“) ist von den ACEi lediglich das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi[®]) explizit zugelassen. Wie in den Abschnitten 3.1 und 3.2.1 erörtert, wird Captopril als arzneimittelrechtlich zugelassen angesehen. Die relevanten Informationen zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi[®]) basieren auf der Fachinformation von Aqumeldi[®] [4]. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der zVT Captopril basieren auf der Fachinformation von Noyada[®], ergänzt mit den Angaben in der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [5, 6, 8].

Die Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs erfolgte mit Abbildung von Standardpatienten anhand der Daten der KiGGS-Studie und des Mikrozensus 2017 gemäß der Vorgehensweise des G-BA [10, 11].

Die angegebenen Abgabe- und Apothekenverkaufspreise des zu bewertenden Arzneimittels Enalapril (Aqumeldi®) entsprechen den Preisinformationen der Meldung des pharmazeutischen Unternehmers an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). Die Angaben zu den Kosten der Fertigarzneimittel der zVT wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2024 entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und die resultierenden Kosten nach Abzug dieser Rabatte wurden anhand §§ 130, 130a SGB V bestimmt.

Für die Bestimmung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden für das zu bewertende Arzneimittel Enalapril (Aqumeldi®) und für den Wirkstoff Captopril der zVT die jeweiligen Fachinformationen zugrunde gelegt [4-6]. Zusätzlich wurde die deutsche S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen herangezogen [8].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der in Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-192.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre). [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10019/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_TrG.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2006): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.
4. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. ETHYPHARM (2022): Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
6. ETHYPHARM (2022): Noyada 5 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V gem. Bekanntmachung BAnz AT 11.01.2024 B5 vom 11.01.2024. [Zugriff: 08.02.2024]. URL:

- <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/ALBVVG/node.html>.
8. Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0061_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
 9. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence (2018): NOYADA (captopril), inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Avis 7 février 2018. [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2839031/en/nyada-07022018-avis-ct16415.
 10. Robert Koch-Institut (RKI) (2013): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); 2. erweiterte Auflage. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.
 11. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
 12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
 13. Organon Healthcare GmbH (1995): XANEF®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. AbZ-Pharma GmbH (1995): Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, et al. (2019): Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatrics Open*; 3(1):e000365 1-12.

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.

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

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Anfangs-/Testdosis

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

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

Ziel-/Erhaltungsdosis

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

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

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

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation):

- Enalapril ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- GFR ≥ 30 – < 50 ml/min/1,73 m²: Beginnen Sie mit 50 % der Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

- Bei Dialyse: Beginnen Sie mit 25 % der normalen Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder im Alter von unter 30 Tagen

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

Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

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

innerhalb von 36 Stunden vor oder nach dem Wechsel zu oder von Sacubitril/Valsartan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

- Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

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

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

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

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von AQUMELDI bei Patienten vor, die vor Kurzem eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Behandlung mit AQUMELDI wird daher nicht empfohlen.

Leberversagen

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

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten, die ACEi erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril sollte bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Anzahl der Leukozytenzahl empfohlen, und die Patienten sind anzuweisen, alle Anzeichen einer Infektion zu melden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACEi, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann während der Behandlung zu jeder Zeit auftreten. In solchen Fällen muss AQUMELDI unverzüglich abgesetzt werden, und es sollte eine angemessene Überwachung

eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

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

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

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

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

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACEi zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACEi-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACEi zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACEi-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hämodialyse-Patienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACEi wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACEi-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Husten

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

Operation/Anästhesie

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

Hyperkaliämie

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

Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACEi, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACEi, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACEi und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit ACEi sollte während der Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Therapie mit einem ACEi nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative Behandlungen mit einem nachgewiesenen Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit ACEi unverzüglich beendet und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACEi ist Enalapril bei der Senkung des Blutdrucks bei Personen afrikanischer/afroamerikanischer Herkunft offenbar weniger wirksam als bei Personen anderer ethnischer Herkunft, vermutlich weil bei der afrikanischen/afroamerikanischen Population mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Kinder und Jugendliche

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

Leberfunktionsstörung

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit bereits bestehenden Lebererkrankungen liegen keine Daten vor. Daher sollten Kinder und Jugendliche mit bereits bestehenden Lebererkrankungen nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behand-

lung von Kindern unter einem Alter von 1 Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit AQUMELDI bei der erwachsenen oder pädiatrischen Bevölkerungsgruppe durchgeführt. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Enalapril wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Hemmung des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACEi, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können

ACEi mindern Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-enthaltende Arzneimittel wie Cotrimoxazol), können zu einem signifikanten Anstieg des Kaliumspiegels im Serum führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und einem der oben genannten Mittel als angemessen erachtet wird, sollte bei der Anwendung mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung des Kaliumspiegels im Serum vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit hochdosierten Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Enalapril zu Volumenmangel und zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril verstärken. Auch die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACEi und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACEi-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACEi kann zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (Cox-2)-Hemmer

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer, können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Daher kann die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACEi durch NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR (einschließlich Cox-2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder ACEi übt eine additive Wirkung auf den Anstieg des Kaliumspiegels im Serum aus und kann so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Dies ist gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten unter diuretischer Therapie). Daher sollte die Kombination bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der gemeinsamen Therapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.

Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) gleichzeitig ACEi einschließlich Enalapril erhielten.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine mTOR-Inhibitor-Therapie (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus) erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Neprilysin-Inhibitoren

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACEi und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Eine gleichzeitige Anwendung von ACEi und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensiven Wirkungen von ACEi verringern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACEi und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Eine gleichzeitige Gabe von ACEi und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACEi.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Blocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Beta-Blockern angewendet werden.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACEi und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACEi und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine Anwendung von ACEi, einschließlich Enalapril, während der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels, Kontrakturen der Gliedmaßen,

kraniofaziale Deformationen und hypoplastische Lungenentwicklung) und neonataler Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt.

AQUMELDI ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert und wird im ersten Trimester nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einer Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Es sind mütterliche Oligohydramnien aufgetreten, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellen und zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen und hypoplastischer Lungenentwicklung führen können. Sollte es nach dem zweiten Trimester der Schwangerschaft zu einer Exposition gegenüber ACEi gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACEi eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Stillzeit

AQUMELDI und seine Metaboliten werden in die Muttermilch in solchem Ausmaß ausgeschieden, dass Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit AQUMELDI verzichtet werden soll / die Behandlung mit AQUMELDI zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Daten über die Auswirkungen von Enalapril auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Bei Ratten wurden im Zusammenhang mit der Enalapril-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AQUMELDI hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können Schwindel oder Müdigkeit auftreten, die sich auf das Konzentrations- und Koordinationsvermögen auswirken können. Dadurch kann die Fähigkeit zu qualifizierten Aufgaben, wie z. B. dem Führen von Fahrzeugen, Fahrradfahren oder Bedienen von Maschinen, beeinträchtigt sein.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofil

Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bei Kindern waren Husten (5,7 %), Erbrechen (3,1 %), Mikroalbuminurie (3,1 %), Hyperkaliämie (2,9 %), Hypotonie (1,4 %) und orthostatischer Schwindel (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Kinder

Die in Tabelle 1 aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus den klinischen Studien bei Kindern abgeleitet, die wegen Herzinsuffizienz AQUMELDI erhielten. Insgesamt erhielten 86 Kinder in diesen Studien Enalapril über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr; daher sind die Daten begrenzt.

Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach der Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind und die folgenden Definitionen gelten: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen bei Kindern mit Herzinsuffizienz.

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Orthostatischer Schwindel	Häufig
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig

Erwachsene

Enalapril-Tabletten wurden in Bezug auf die Sicherheit bei mehr als 10.000 erwachsenen Patienten und in kontrollierten klinischen Studien mit 2.314 hypertensiven Patienten und 363 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Die Nebenwirkungen und die Häufigkeit bei Erwachsenen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Auflistung der Nebenwirkungen in der erwachsenen Population

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Aplastische Anämie	Gelegentlich
Hämolytische Anämie	Gelegentlich
Anämie	Gelegentlich
Knochenmarkdepression	Selten
Neutropenie	Selten
Agranulozytose	Selten
Panzytopenie	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Lymphadenopathie	Selten
Hämoglobin erniedrigt	Selten
Hämatokrit erniedrigt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Angioödem	Häufig
Autoimmunerkrankungen	Selten
Endokrine Erkrankungen	
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	Häufig
Verwirrung	Gelegentlich
Nervosität	Gelegentlich
Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Abnormale Träume	Selten
Schlafstörungen	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindelgefühl	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Ohnmacht	Häufig
Geschmacksänderung	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich
Somnolenz	Gelegentlich
Vertigo (Schwindel)	Gelegentlich

Nebenwirkung	Häufigkeit
Augenerkrankungen	
Verschwommenes Sehen	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Tinnitus	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Schmerzen im Brustkorb	Häufig
Rhythmusstörungen	Häufig
Angina pectoris	Häufig
Tachykardie	Häufig
Myokardinfarkt	Gelegentlich
Schlaganfall	Gelegentlich
Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erröten (Flush)	Gelegentlich
Raynaud-Syndrom	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig
Asthma	Gelegentlich
Bronchospasmus	Gelegentlich
Halsschmerzen	Gelegentlich
Rhinorrhoe	Gelegentlich
Heiserkeit	Gelegentlich
Pulmonale Infiltrate	Selten
Allergische Alveolitis	Selten
Eosinophile Pneumonie	Selten
Rhinitis	Selten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Diarrhö	Häufig
Abdominalschmerz	Häufig
Erbrechen	Häufig
Ileus	Gelegentlich
Pankreatitis	Gelegentlich
Peptisches Ulkus	Gelegentlich
Obstipation	Gelegentlich
Anorexie	Gelegentlich
Magenreizung	Gelegentlich
Dyspepsie	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Gelegentlich
Stomatitis	Selten
Aphthöse Ulzeration	Selten
Glossitis	Selten
Intestinales Angioödem	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberversagen	Selten
Cholestase	Selten
Hepatitis	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag	Häufig
Pruritus	Gelegentlich
Diaphoresis	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Selten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Exfoliative Dermatitis	Selten
Toxische epidermale Nekrolyse	Selten
Pemphigus	Selten
Erythrodermie	Selten
Schwerwiegende Hautreaktionen*	Nicht bekannt
Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nierenfunktionsstörungen	Gelegentlich
Nierenversagen	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich
Oligurie	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Impotenz	Gelegentlich
Gynäkomastie	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Sehr häufig
Ermüdung	Häufig
Fieber	Gelegentlich
Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	
Hyperkaliämie	Häufig
Mikroalbuminurie	Häufig
Erhöhtes Kreatinin im Serum	Häufig
Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich
Hyponatriämie	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Selten
Bilirubin im Serum erhöht	Selten

* Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, ANA-Titer positiv, BSG erhöht, Eosinophilie und Leukozytose. Es können Ausschlag, Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Blutdruck und Herzfrequenz

Nach der ersten Aufnahme von AQUMELDI wurden während des Beobachtungszeitraums von 8 Stunden keine Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz bei naiven oder mit ACEi vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz berichtet. In den ersten 8 Wochen der Behandlung änderten sich die Mittelwerte des Blutdrucks im Laufe der Zeit nicht. Derselbe Trend wurde bei der Herzfrequenz beobachtet. Der mittlere arterielle Druck (MAP), der auf dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck basiert, erhöhte sich in allen Altersgruppen über die Dauer des folgenden 10-monatigen Studienzeitraums, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten, bei denen ein geringfügiger Rückgang zu verzeichnen war.

Nierensicherheitsparameter

Während der 12-monatigen Studien-Behandlungsphase lagen Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), die GFR und die Kaliumspiegel im Allgemeinen im Normalbereich und waren bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz konstant. Der einzige Unterschied besteht bei Kindern im Alter von der Geburt bis zu 3 Monaten, bei denen die BUN-Werte am Ende der Studie deutlich höher waren als zu Beginn, Mittelwert (\pm Standardabweichung (SD)) 4,4 (\pm 1,8) gegenüber 2,8 (\pm 1,4), $p = 0,0001$). Bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bei einem Patienten mit dilatierter Kardiomyopathie bei der 1. Untersuchung in der Studie über Mikroalbuminurie berichtet. Da dieser Patient die Studie vorzeitig abgebrochen hat und zur Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stand, liegen nur begrenzte Daten vor. Bei 3 anderen Fällen wurde vereinzelt Mikroalbuminurie beobachtet, bei anderen Besuchen lag das Mikroalbumin aber im Normalbereich. Für die übrigen Patienten waren die Werte in allen Altersgruppen während der gesamten Studie unverändert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen bei Erwachsenen vor, und es gibt keine spezifischen Daten für Kinder. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-i können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird eine intravenöse Infusion von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

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.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Annex I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit AQUMELDI sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahren ist [1].

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.

Für Enalapril (Aqumeldi®) liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Für Enalapril (Aqumeldi®) liegt kein Annex IV des EPAR und somit auch keine abweichenden Anforderungen vor.

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.

In der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) sind die nachfolgend aufgelisteten Sicherheitsbedenken aufgeführt. Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind im RMP nicht gesondert aufgeführt, da die in Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführten Sicherheitsinformationen an die Angaben des Referenzprodukts angeglichen sind. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind gemäß dem vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) genehmigten RMP nicht vorgesehen [2].

Sicherheitsbedenken	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Hyperkaliämie	keine
Symptomatische Hypotonien, insbesondere nach der ersten Dosis	keine
Wichtige potenzielle Risiken	
keine	keine
Fehlende Informationen	
Kinder mit Leberfunktionsstörung	keine
Sicherheit bei Kindern im Alter von unter 1 Monat	keine
Quelle: [2]	

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 bestehen 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.

Die Angaben in Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation von AQUMELDI [1] sowie auf den EPAR [3] einschließlich der Zusammenfassung des RMP [2].

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. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024].
URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Summary of risk management plan for Aqumeldi (enalapril maleate). [Zugriff: 08.02.2024].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/aqumeldi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Aqumeldi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 08.02.2024].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqumeldi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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 3-17: 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)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Enalapril (Aqumeldi®) ist November 2023 [1].

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.

Wie in Abschnitt 3.3.4 erörtert, ergeben sich für Enalapril (Aqumeldi®) keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen. Alle gemäß Fachinformation zwingend erforderlichen ärztlichen

Leistungen sind im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet.

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

Die Angaben beruhen auf der EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 21.12.2023 (Stand: 1. Quartal 2024) [2].

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. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024].
URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. [Zugriff: 20.02.2024].
URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.